UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 — N° 43

Contribution à l'Etude de l'Insuffisance Hépatique des Tuberculeux pulmonaires

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1950

PAR

Yvon DENARD

INTERNE DES HOPITAUX

STAGIAIRE DE RECHERCHES

A L'INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE

Membres du Jury

MM. ROQUES ..... *Président*

SOREL ..... *Assesseurs*

MOREL ..... *Assesseurs*

DARNAUD ... *Assesseurs*

POULHÈS ... *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

—

1950

Yvon DENARD

Contribution à l'Étude
de l'Insuffisance Hépatique
des Tuberculeux Pulmonaires

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (88 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 43)

Yvon DENARD

Contribution à l'Étude
de l'Insuffisance Hépatique
des Tuberculeux Pulmonaires

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (88 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 43)

Yvon DENARD

Contribution à l'Étude
de l'Insuffisance Hépatiqne
des Tuberculeux Pulmonaires

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (86 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 43)

Yvon DENARD

Contribution à l'Étude
de l'Insuffisance Hépatique
des Tuberculeux Pulmonaires

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (88 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 43)

Contribution
à l'Etude
de l'Insuffisance Hépatique
des
Tuberculeux pulmonaires

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548911_0051

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 — N° 43

Contribution à l'Etude de l'Insuffisance Hépatique des Tuberculeux pulmonaires

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1950

PAR

Yvon DENARD

INTERNE DES HOPITAUX

STAGIAIRE DE RECHERCHES

A L'INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE

Membres du Jury

MM. ROQUES ..... *Président*

SOREL ..... *Assesseurs*

MOREL ..... *Assesseurs*

DARNAUD... *Assesseurs*

POULHÈS ... *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1950

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR. . . . . BRUSTIER.
Doyens honoraires. . . . . GORSE — CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL — MM. MERIEL — GARIPUY.
LAFFORGUE — CLERMONT — RIBAUT.
SERR. — VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL. R.
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne. et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.).
Anatomie pathologique	FABRE (Jacques).
Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.)
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE.
Thérapeutique	GADRAT
Pathologie Chirurgicale	GRIMOUD

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Physiologie	MM. BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM. POULHÈS.
Histologie	BIMES.
Sciences naturelles	BOUISSET.
Pharmacie	COUTURIER.
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU.
Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Chimie Biologique	MM. POLONOVSKI.
Physique médicale	AUVERGNAT.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.) BAUDOT.
Ophtalmologie	DEODATI.
Physique médicale	MARQUÈS.
Obstétrique	PONTONNIER.
Chirurgie	RIEUNAU. DIEULAFE. DAMBRIN (P.).
Odonto-Stomatologie	CADENAT.
Oto.Rhino-Laryngologie	CLAUX.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM.
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY.
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.).
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Tuberculose	MOREL.
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitologie	LASSERRE.
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	MM. BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie. (Méd.)	LA[illegible]ET.
Pharmacodynamie (Pharm.)	AUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Mycologie	MORQUER.
Physiologie	COLOMBIES.
Psychiâtrie	GAYRAL

Secrétaire de la Faculté. : ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA FEMME,

A TOUS LES MIENS,

A MES AMIS.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Etienne ROQUES

Professeur de Clinique Médicale
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur depuis le début de notre Internat de nous accepter comme élève, et qui n'a cessé depuis lors, avec la plus extrême bienveillance, de nous aider de ses conseils, et de nous faire bénéficier de son immense culture médicale ainsi que de sa profonde connaissance des malades.

Qu'il trouve ici l'expression de notre vive reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Raymond SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Qui nous a fait l'honneur, dès l'extrême début de nos études médicales, de s'intéresser à nous, et dont la bienveillance ne s'est jamais démentie.

Nous sommes heureux de lui témoigner notre respect et notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Louis MOREL

Professeur de Pathologie Interne
et de Clinique des Maladies de la Tuberculose

Qui nous a fait l'honneur de s'intéresser à ce travail, dont les bases mêmes ont été recueillies dans son service.

Qu'il trouve ici l'assurance de nos remerciements.

A Monsieur le Professeur Agrégé Charles DARNAUD

Qui, depuis trois ans déjà, nous fait le grand honneur de nous compter parmi ses élèves, nous encourageant dans nos efforts avec une compréhension et une simplicité dont nous lui sommes infiniment reconnaissant.

Que ce travail, que nous lui devons, soit le gage de notre admiration et de notre respect.

Au Professeur Agrégé Jean POULHES

Qui nous a préparé à l'Externat, et que nous avons la joie et la fierté de compter dans notre jury de Thèse.

Au Docteur Jacques MONNIER

Cette étude s'intègre dans le cadre des recherches que nous avons poursuivies ces trois dernières années sous les auspices de l'Institut National d'Hygiène, et sous la direction de M. le Professeur Agrégé DARNAUD, *sur diverses méthodes d'exploration du foie. Nous tenons à exprimer à M. le Professeur* BUGNARD *l'assurance de notre vive reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en nous acceptant parmi les chercheurs que groupe cet organisme.*

Nous tenons aussi à remercier vivement M. le Professeur BAISSET *pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et pour les facilités qu'il nous a données en nous admettant dans le Laboratoire de Physiologie de la Faculté.*

INTRODUCTION

Ce travail n'est que l'écho lointain, et combien affaibli, de celui que réalisa AUBERTIN, en 1921, dans sa thèse.

Les notions anatomiques et cliniques concernant le foie des tuberculeux sont depuis longtemps connues : notre seule tâche s'est bornée à les rappeler brièvement.

L'exploration fonctionnelle par contre, a donné lieu à des travaux si nombreux, avec des résultats si discordants, qu'il nous a paru intéressant de voir si, à la lumière de quelques méthodes nouvelles, il était possible d'apporter un peu de clarté au problème.

Notre travail, nous le savons, est très incomplet en lui-même : sa seule ambition est d'apporter un témoignage que nous espérons valable et de s'intégrer ainsi dans la chaîne des recherches consacrées à cette question. Nos conclusions sont sans nul doute provisoires, et sur bien des points, n'ont que la valeur d'impressions, lorsque nous nous sommes hasardés sur des terres peu explorées.

Quoiqu'il en soit, nous nous sommes d'abord efforcés de préciser, dans l'étude du foie des tuberculeux, les notions acquises, et quelques uns des problèmes qui restent à résoudre.

Puis, nous nous sommes attachés à nous forger une opinion personnelle par l'étude d'un nombre de malades suffisant, et à apporter des réponses nettes aux questions qui nous avaient parues litigieuses :

1° Quelle est la fréquence de l'insuffisance hépatique chez les tuberculeux pulmonaires ?

2° L'atteinte hépatique est-elle le simple reflet de l'atteinte pulmonaire, et dans ce cas, de quels facteurs dépend-elle ?

3° Dans quelle mesure la défaillance hépatique, en retour, est-elle susceptible de retentir sur l'évolution de la tuberculose ?

4° Quels sont, par ailleurs, les rapports entre l'insuffisance du foie et l'état allergique ?

5° Quelle peut être enfin l'incidence pratique, dans notre attitude thérapeutique, de la notion d'insuffisance hépatique au cours de la tuberculose.

PREMIÈRE PARTIE

REVUE GÉNÉRALE

CHAPITRE PREMIER

La Discordance Anatomo-Clinique

Il n'est pas rare en pathologie d'observer des manifestations cliniques importantes et parfois mortelles, auxquelles la vérification anatomique la plus minutieuse ne peut trouver d'explication : ce sont des troubles purement fonctionnels, des troubles du « malade vivant », échappant totalement à l'étude toujours grossière que peut réaliser l'anatomiste qui examine un sujet, ou tout au moins un tissu mort. Il est incontestable que cette pathologie fonctionnelle met en échec la classique méthode anatomo clinique.

Mais, à l'opposé, il est des cas où des lésions parfois importantes, se constituant à bas bruit, retentissent peu en apparence sur un organisme qui les compense progressivement. Et c'est alors une surprise pour le clinicien d'apprendre de l'anatomiste l'étendue des dégats qu'il ne soupçonnait même pas. Tel est le cas, dans la tuberculose pulmonaire, des lésions hépatiques : leur fréquence, leur nature et leur signification ont été établies par les études anatomiques. Elles ont toujours été, il faut l'avouer, plus ou moins négligées par les cliniciens.

A. — *MANIFESTATIONS ANATOMIQUES :*

1. — *La fréquence des lésions hépatiques chez les tuberculeux pulmonaires*

« Le foie, chez les phtisiques, écrivait déjà LAENNEC, est souvent d'un jaune très pâle et fortement infiltré d'une matière grasse, dont la nature paraît variable : quelquefois elle paraît assez semblable à la graisse, d'autres fois, sa consistance et son aspect la rapprochent des matières grasses confondues pendant longtemps sous le nom d' « adipocire ».

Ainsi, dès 1830, la fréquence des lésions hépatiques chez les tuberculeux pulmonaires était soulignée par le fondateur même de la méthode anatomo-clinique. Ultérieurement, ANDRAL, LOUIS, CRUVEILHIER, RINDFLEISH insistaient à leur tour sur cette infiltration graisseuse, tandis qu'en 1881, HUTINEL et SABOURIN, puis HANOT, LAUTH, GILBERT montraient qu'à la stéatose s'associait toujours à des degrés divers la sclérose, réalisant diverses formes de cirrhoses tuberculeuses. A ces lésions « marastiques » d'atrophie et de dégénérescence fibreuse et graisseuse, s'ajoutent des aspects inflammatoires : mais ces auteurs ne voyaient là que des « phlegmasies cachectiques, banales, intercurrentes, comme il s'en produit incidemment dans toutes les affections chroniques et surtout à leur période avancée, terminale ».

C'était, en effet, l'époque où l'on ne pouvait parler de tuberculose en dehors de tout tubercule anatomique, macroscopiquement visible. A cet égard, l'atteinte tuberculeuse du foie apparaissait comme rare : les études nécropsiques patientes de LOUIS, sur 120 sujets morts de bacillose, ne lui permirent de découvrir que deux fois des tubercules. Dans les mêmes conditions, sur 312 cas, RILLET et BARTHEZ n'en trouvèrent que 72 fois.

L'examen microscopique devait, par contre, montrer que, même en s'en tenant aux images dites « spécifiques », l'atteinte tuberculeuse du foie était des plus fréquentes : On

trouve des follicules de Kôster, huit fois sur dix chez les tuberculeux pulmonaires, d'après Thaon ; on en trouve toujours d'après Julius Arnold, ainsi que d'après Brissaud et Toupet.

Plus récemment, reprenant ces travaux sans se limiter à l'étude des lésions strictement spécifiques, à l'autopsie de 100 tuberculeux pulmonaires, Mouisset et Bonnamour ont trouvé 89 fois des lésions en rapport avec la bacillose, et Salmon, dans sa thèse, 91 fois.

On le voit donc, la fréquence des lésions hépatiques chez les sujets morts de tuberculose pulmonaire est amplement démontrée par les études nécropsiques.

2. — *Nature des lésions hépatiques chez les tuberculeux pulmonaires :*

Il est tout à fait hors de notre sujet et de notre compétence d'entreprendre l'étude des lésions anatomiques du foie des tuberculeux : ce sont là des notions parfaitement acquises, et depuis longtemps. Nous nous bornerons donc à les rappeler brièvement.

Ces lésions peuvent être classées en deux groupes : les lésions folliculaires, dites « spécifiques », et les lésions non folliculaires. Cette distinction schématique commode représente la seule persistance actuelle de la vieille théorie uniciste, folliculaire, de l'inflammation tubercueuse, qui avait fini par prévaloir vers 1880. En fait, il ne fait aujourd'hui de doute pour personne, depuis les travaux de Gougerot (1906-1912), que le bacille de Koch ne soit capable, à lui seul, de réaliser tous les aspects lésionnels, folliculaires ou non, qui ont été décrits.

Par ailleurs, ces deux variétés de lésions sont toujours étroitement intriquées, et ne peuvent être dissociées que par un artifice de présentation.

Lésions folliculaires. — Un fait doit être cependant souligné : malgré leur quasi constance, les lésions folliculaires restent peu étendues, discrètes, et les bacilles de Koch colo-

rables sont rares dans le foie. Quoique précocément envahi, le parenchyme hépatique semble développer une défense efficace contre le germe, diminuant sa virulence en attaquant son enveloppe cireuse, et jouant aussi vis-à-vis de lui un rôle d'émonctoire (Calmette).

Ces lésions se cantonnent surtout dans les régions périportales, ce qui laisse supposer leur origine vasculaire, portale ou artérielle. Les voies biliaires sont respectées.

Seules, les *granulations,* à peine visibles à l'œil nu, sont véritablement abondantes et diffuses : mais il s'agit alors le plus souvent de lésions récentes, témoignage d'un essaimage granulique lors de la dernière poussée de la tuberculose pulmonaire. Ces lésions de dernière heure, surajoutées, n'ont à nos yeux que peu d'intérêt.

Les autres formations dérivées de l'agglomération des follicules sont rares : les *tubercules* sont vite enkystés par la sclérose, ils ont peu de tendance, par nécrose caséeuse, à se ramollir en *abcès froids* ou en *cavernes :* il semble bien que le bacille ne puisse élaborer avec son habituelle virulence ses toxines protéolytiques et que de ce fait, l'infection tuberculeuse ne se développe jamais facilement dans le foie, sous sa forme typique.

Lésions non folliculaires. — Au contraire, la réaction du foie à l'infection bacillaire revêt très souvent des aspects non folliculaires et réalise des lésions d'une importance parfois véritablement surprenante.

La stéatose est la lésion dominante : le foie des tuberculeux est très souvent un « foie gras ». A tel point que l'on a pu décrire une quatrième zone, graisseuse, au follicule tuberculeux du foie. L'on sait que cet état peut être dû à la dégénérescence graisseuse des cellules parenchymateuses, mais qu'en fait, il s'agit le plus souvent d'une infiltration, par surcharge, de cellules encore longtemps capables d'une vie active. Cette graisse n'est pas d'origine hépatique, mais provient des réserves, ou de l'alimentation du sujet (Rosenfeld et Cavazza-Munk). Ces notions classiques ne sont pas sans intérêt pratique, car elles permettent de penser que,

tout au moins au début, tant que la cellule reste vivante, ces lésions ne sont pas irréversibles et que l'apport de substances lipocytiques peut amener la « restitutio ad integrum ».

L'amylose est plus rare, et moins spéciale au foie des tuberculeux : elle s'intègre dans le cadre de la mystérieuse « maladie amyloïde » dont la menace grève le pronostic de toute suppuration chronique.

La sclérose s'associe toujours plus ou moins à ces phénomènes de dégénérescence, pouvant réaliser de véritables aspects de cirrhose. Il ne s'agit presque jamais de fibrose par réticulose, mais de sclérose cicatricielle, le tissu fibreux venant prendre la place du parenchyme détruit.

Les phénomènes inflammatoires enfin, constituent la partie active des lésions, dont la stéatose et la sclérose ne sont que les conséquences secondaires.

L'hépatite congestive diffuse est rare dans la tuberculose pulmonaire chronique, mais elle est depuis longtemps connue dans le cadre de la typhobacillose de Landouzy. C'est une hépatite simplement congestive : foie gros, brun foncé, gorgé de sang. « Parfois cependant, de ci de là, quelques follicules attestent l'origine du mal... et l'on peut trouver assez souvent des bacilles de Koch, soit à l'exament direct des tissus, soit par l'innoculation au cobaye » (Aubertin).

L'hépatite parenchymateuse hyperplasique est plus fréquente et plus originale : elle peut être partielle, nodulaire (petits nodules de parenchyme hépatique hypertrophié, aux cellules imbriquées, soumises à des karyokinèses actives), elle peut aussi être diffuse (à topographie centro-globulaire) ou encore localisée, adénomateuse. Il n'est pas interdit de voir dans ces images d'hyperplasie centro lobulaire, juxtaposées aux destructions périportales, un effort de compensation qui pourrait expliquer justement la remarquable latence clinique des lésions anatomiques, si souvent importantes, que nous venons de citer.

3. — *Pathogénie des lésions hépatiques chez les tuberculeux pulmonaires*

La fréquence de ces lésions hépatiques n'est d'ailleurs pas pour étonner si l'on réfléchit aux conditions de fonctionnement du foie dans un organisme atteint, depuis plusieurs années, d'une tuberculose pulmonaire cavitaire : cet organe se trouve, de par son rôle même, placé dans les pires conditions de défense vis-à-vis des multiples facteurs d'agression auxquels il doit faire face.

a) *Le foie des tuberculeux est un foie surmené.* — Il doit parer aux besoins métaboliques d'un organisme en état de vie accéléré, même au repos, par la lutte tenace qu'il mène contre le foyer d'infection pulmonaire. Cette «surcombustion» permanente, qui s'extériorise à l'évidence par la fièvre, impose une accélération des échanges : la polypnée, la tachycardie ne sont qu'un aspect, simplement mécanique, donc tangible, de cette nécessité : mais les phénomènes essentiels sont naturellement d'ordre chimique, aussi bien en ce qui concerne les apports que l'excrétion : dans ce double domaine, le foie joue le rôle fondamental de glande nutritive, et d'émonctoire.

Ce simple surmenage, et c'était l'idée fondamentale de Leuret et d'Aubertin, peut, à lui seul, tout expliquer, car « bien vite le surmenage aboutit au trouble fonctionnel, et le trouble fonctionnel aboutit à la lésion ; voilà pourquoi les lésions sont si fréquentes au niveau du foie à l'autopsie de tous les tuberculeux ».

b) *Le foie des tuberculeux est un foie affaibli.* — Le parenchyme hépatique auquel l'agression bacillaire impose ainsi un surcroît de travail, est mal soutenu dans son effort par un organisme défaillant.

Il souffre tout d'abord des troubles métaboliques liés à la bacillose : le déséquilibre humoral du milieu intérieur atteint la cellule hépatique comme toutes les autres.

L'organisme du tuberculeux pulmonaire est souvent, en effet, en état d'asphyxie chronique, par diminution de la capacité fonctionnelle de l'épithélium respiratoire : la cellule hépatique va manquer d'oxygène, va être saturée en gaz carbonique : elle va être obligée d'adapter son régime à cet état de fait, de se mettre en vie ralentie pour conserver un équilibre physiologique. Or, il n'est par question de repos, bien au contraire : l'équilibre est donc rompu, la lésion apparaît.

Les perturbations métaboliques qui viennent chez le tuberculeux altérer la composition du milieu intérieur, ont été souvent analysées : qu'elles portent sur les protides ou sur les lipides, elles n'ont rien de spécial et sont communes à toutes les affections chroniques : elles tendent à créer un état d'acidose. Cet état est naturellement préjudiciable au bon fonctionnement tissulaire, bien qu'il soit très longtemps remarquablement tamponné par le jeu de la réserve alcaline.

Les troubles du métabolisme glucidique sont plus originaux, et tout particulièrement intéressants pour le foie. Ils ont été étudiés par Rabuchin et par Soskin. Ils seraient en relation avec un excès, dans le sang des tuberculeux, d'amylase, ferment qui désintègre le glycogène en maltose. Et, en effet, le foie d'animaux tuberculisés est particulièrement pauvre en glycogène. Or, l'on sait combien il est important pour l'intégrité de la cellule hépatique qu'elle dispose d'une réserve glycogénique suffisante.

Mais ces altérations du milieu humoral ne sont pas les seules à diminuer les possibilités réactionnelles du parenchyme hépatique. Si le foie souffre, en effet, de l'asphyxie chronique, de l'insuffisance de l'épithélium respiratoire, *il souffre encore davantage et plus directement des perturbations de l'apport digestif.*

Ces facteurs de troubles sont d'abord d'origine alimentaire : les tuberculeux ont été et sont encore parfois, soumis à des régimes invraisemblables. Et ici l'excès, la suralimentation, qui vient demander un surcroît de travail à la glande hépatique, et peut être aussi préjudiciable que les caren-

ces plus ou moins savamment entretenues par les régimes « hypotoxiques » ou « reminéralisants ».

Mais surtout l'apport digestif est perturbé par l'altération même de l'épithélium intestinal. Sans seulement admettre que la tuberculose soit une maladie primitivement intestinale, il est incontestable que l'entérite, plus ou moins discrète, chemine dans l'ombre de la tuberculose pulmonaire. Et cela se comprend sans peine si l'on réfléchit que, surtout chez l'enfant et la femme, mais aussi chez l'homme, la majorité des produits bacillifères expectorés, sont secondairement déglutis. C'est d'ailleurs dans les voies digestives, par tubage gastrique ou dans les selles, que l'on recherche les germes lors des tuberculoses pauci-bacillaires. Et, lorsque le tuberculeux est mort, il est rare de ne pas découvrir à l'autopsie des lésions intestinales étendues.

De toute façon, qu'il s'agisse d'insuffisance d'apport ou d'absorption, le parenchyme hépatique va souvent être mis en état de dénutrition : il souffrira naturellement, comme tout l'organisme, du déficit global des substances nutritives ; il participera à la cachexie générale.

Mais, et ceci est plus intéressant, la cellule noble du foie sera tout spécialement sensible à certaines carences : celles des facteurs dits « lipocytiques ». Ces notions établies par Best, puis par Mac Henry, Patterson, Rosenberg, Himsworth, pour être moins classiques que celles que nous avons jusqu'à présent énumérées, n'en sont pas moins incontestables. La simple carence de ces facteurs lipocytiques dans un régime quantitativement satisfaisant entraine une infiltration graisseuse du foie, réversible par l'administration de ces facteurs, dans la mesure du moins où des lésions définitives de sclérose n'ont pas eu le temps de se constituer. Ces facteurs sont des acides aminés (choline, méthionine) ou des composants du complexe vitaminique B : inositol. Ils sont présents surtout dans les aliments protidiques. L'on comprend dès lors le danger des régimes trop strictement végétariens.

Enfin, le foie des vieux tuberculeux est souvent encom-

bré *par la stase d'origine cardiaque*. L'insuffisance du cœur droit n'est pas rare chez les bacillaires fibreux, et assez rapidement parfois le réservoir hépatique va être mis à contribution pour soulager le cœur. Cette hyposystolie hépatique va naturellement aggraver l'asphyxie et la dénutrition chroniques dont souffrait déjà le parenchyme.

c) *Le foie des tuberculeux est enfin soumis à une aggression continue* d'ordre toxique et infectieux.

Le plus souvent, les agents agresseurs l'atteignent par voie vasculaire. Le foie est un filtre interposé sur la circulation artérielle et toute diffusion hématogène risque de l'atteindre par l'artère hépatique, d'autant plus facilement qu'il constitue, pour le bacille de Koch, un émonctoire (Calmette et Guérin). Mais la voie portale nous paraît encore plus importante, drainant les germes et les déchets toxiques qui parcourent un tube digestif plus ou moins malade. De fait, « 86,5 % des ulcérations intestinales s'accompagnent de lésions hépatiques » (Salmon). La voie biliaire ascendante n'est presque jamais en cause.

Qu'il s'agisse de voie artérielle ou portale, le facteur toxique d'agression est représenté *par les produits élaborés au niveau des lésions pulmonaires :* déchets protidiques et toxines du bacille de Koch (toxines diffusibles ou endotoxines entrainées par des bacilles morts). L'action de ces poisons plus ou moins adhérents au bacille de Koch, semble avoir été bien démontrée expérimentalement par Auclair, puis par Dominici et Ostrowsky, par Courcoux et Ribadeau Dumas : ils peuvent réaliser, sur le foie en particulier, des lésions congestives, ou nécrotiques, mais surtout scléreuses. *L'alcoolisme* accompagne souvent la tuberculose : tous deux ravagent les classes socialement déshéritées. L'influence néfaste de l'alcool sur le foie est trop connue pour qu'il soit besoin d'insister.

Le facteur infectieux peut être représenté par *des germes d'infection secondaire, ou par le bacille de Koch lui-même*. Le rôle des germes d'infection secondaire est cer-

tainement moins important qu'on ne le pensait à l'époque où leur intervention paraissait nécessaire pour expliquer les lésions non folliculaires. Mais il est certain que tous les germes de passage dans le sang peuvent se fixer sur ce foie affaibli dans sa résistance, il est certain surtout « que ce vaste réservoir de microbes que constitue le tube digestif » peut présenter des fuites, ne serait-ce qu'à la faveur des ulcérations tuberculeuses, selon l'idée de Mouisset et Bonnamour.

Enfin, il ne faudrait pas minimiser le rôle du bacille de Koch lui-même. Tout d'abord, ne serait-ce qu'indirectement, le bacille est toujours à l'origine de ces troubles hépatiques. En effet, aucune autre infection, et en particulier aucune autre pneumopathie chronique ne s'accompagne avec une telle fréquence de lésions du foie. Mais surtout le bacille de Koch est capable, par son intervention directe et isolée, de réaliser dans le foie tous les aspects histologiques, folliculaires ou non, décrits par les anatomistes.

Or, nous avons vu avec quelle fréquence, chez un cavitaire avéré, le foie doit être atteint par les bacilles d'origine hématogène ou digestive. A cet égard, les tuberculoses expérimentales du foie déclanchées par voie artérielle ou portale sont parfaitement démonstratives : les travaux de Gougrot, ceux de Lagane, de Gilbert et Claude, de Sergent sont concordants et semblent décisifs. Que l'on interprète si l'on veut les lésions non folliculaires comme des manifestations périfocales « toxiniques » ou « virusiennes », elles n'en sont pas moins liées à la présence dans le foie de bacilles de Koch vivants.

On le voit donc, surmené, affaibli, soumis à une agression continue, il n'est que tout à fait normal que le foie des tuberculeux pulmonaires présente si souvent à la vérification nécropsique des lésions considérables.

B. — Manifestations cliniques

Ce qui est surprenant, c'est que cette notion soit si peu évidente aux yeux du clinicien. En effet, en dehors des tuberculoses hépatiques, au cours desquelles l'atteinte pulmonaire, toujours présente, reste discrète, au second plan du tableau clinique (ces malades sont plus des hépatiques que des tuberculeux), on n'observe guère chez les tuberculeux pulmonaires de signes flagrants d'atteinte hépatique : ictère, ascite, hépatomégalie douloureuse. Le plus souvent, on doit se contenter de ces symptomes indirects que Glenard, vers 1920, avait groupé sous le terme d'hépatisme, et l'on sait tout ce que ces finesses séméiologiques peuvent avoir de hasardeux.

1) *L'insuffisance hépatique « patente » est rare chez les tuberculeux pulmonaires*

Ce fait, d'observation immédiate pour qui parcourt un service de phtisiologie, a été souligné depuis longtemps déjà : par Mouisset et Bonnamour en 1904, par Lagane en 1910, par Paul Philippe en 1911 et par bien d'autres auteurs.

L'ictère par exemple, que l'on pourrait s'attendre à trouver, extériorisant un poussée aiguë d'hépatite congestive, est une rareté chez le tuberculeux pulmonaire.

Tout au plus signale-t-on quelques cas d'ictères graves terminaux, à symptomatologie d'ailleurs bâtarde, couronnant l'évolution de granulies généralisées.

Il est très probable cependant que la bacillose peut provoquer des hépatites fluxionnaires aiguës ictérigènes : mais ce n'est guère là le fait de la tuberculose pulmonaire chronique, locale. C'est au cours de la phase de diffusion hématogène qui suit la primo infection, chez des sujets « hyperer-

giques », que la réaction hépatique doit pouvoir prendre ce caractère explosif qui conditionnera l'apparition de l'ictère. Dans ces conditions, l'ictère tuberculeux ne serait pas rare. Laval écrivait même récemment que ces faits sont assez fréquents pour comporter une sanction diagnostique : devant un ictère infectieux revêtant une allure traînante et une évolution subaiguë, il faudrait soupçonner la bacillose et orienter dans ce sens l'enquête étiologique.

L'ascite avec hypertension portale, qui pourrait traduire l'importance de ces lésions de sclérose trouvées à l'autopsie, ne se voit pour ainsi dire jamais au cours de la tuberculose pulmonaire. Les seuls épanchements péritonéaux s'observent, soit dans le cadre d'une polysérite, soit dans celui d'une asystolie, ou d'une amylose.

« *Le gros foie gras des phtisiques* » réalise un syndrome classique, bien rarement observé de nos jours. Il s'agit de malades au teint blafard, à l'état général gravement atteint pour des lésions pulmonaires relativement peu étendues et peu évolutives ; ils sont apathiques, somnolents ; ils se plaignent d'anorexie, de diarrhée ; ils présentent souvent des épistaxis, du purpura. A l'examen, on trouve un foie gros, palpable, lisse, mou et douloureux. L'évolution se fait vers la mort, souvent par ictère grave.

2) *Les lésions hépatiques sont le plus souvent latentes*

La découverte sur la table d'autopsie de perturbations anatomiques étendues est presque toujours une surprise pour le clinicien. Tout au plus se souvient-on, à posteriori, chez ces sujets « d'une asthénie physique et psychique, plus intense que ne l'aurait comporté l'état de leurs poumons ». Il existe donc une discordance entre les données anatomiques et les observations cliniques. Face à cette dissociation, deux attitudes sont possibles : soit s'efforcer, par une séméiologie attentive, d'extérioriser quand même l'insuffisance hépatique ; soit, plus simplement, se contenter de la nier. Les risques d'erreurs sont, dans les deux cas, considérables.

L'exploration purement clinique du foie est, en effet, des plus décevante.

L'hépatomégalie, et surtout l'hépatomégalie douloureuse, constitue le seul signe objectif traduisant directement l'altération du foie : elle est difficile bien souvent à apprécier et à interpréter. Chez les sujets obèses, en particulier, l'interposition d'une paroi épaisse rend aléatoires les données de la palpation et de la percussion, surtout si l'on doit, comme le veulent les classiques, déceler des variations de l'ordre du centimètre de l'ère de projection clinique de la glande. Par ailleurs, une hépatomégalie évidente ne traduit pas forcément une hépatite : elle est assez souvent purement mécanique, qu'il s'agisse du foie de surcharge des gros mangeurs ou du foie de stase de certains cardiaques.

Si la douleur apparaît, spontanée ou provoquée seulement par la palpation, l'hépatite est probable : encore faut-il éliminer les douleurs vésiculaires. La douleur hépatique est plus sourde, plus constante, plus diffuse. On la recherchera tout le long du rebord costal, et en particulier, au niveau du lobe gauche, « lobe d'alarme », facile à palper au creux épigastrique. Toute la région hépatique doit être douloureuse, et non le simple point de Murphy. Si l'hépatomégalie fait défaut, si l'on observe un simple endolorissement de l'hypocondre droit, ces distinctions peuvent être des plus incertaines.

Malgré ces difficultés séméiologiques, liées à la situation profonde du foie au creux de la coupole diaphragmatique, il est certain que l'hépatomégalie objectivement reconnue, est un signe d'atteinte hépatique indiscutable : mais c'est un signe grossier, tardif. Avant que l'augmentation physique de la glande ne devienne perceptible aux investigations du plus fin clinicien, des désordres anatomiques et surtout fonctionnels considérables ont eu le temps de s'établir. Cette séméiologie physique, qui triomphe au niveau d'organes dont le fonctionnement s'extériorise par des phénomènes mécaniques tangibles (poumon, cœur) est ici en défaut devant un viscère profond et immobile, dont l'énorme activité physio-

logique secrétoire et exécutoire reste entièrement dans le domaine de la chimie biologique.

Comment s'étonner dès lors de la rareté de l'hépatomégalie chez les tuberculeux pulmonaires ?

Aubertin, qui pourtant considérait comme déjà gros un foie de 10 centimètres sur la ligne mamelonnaire, ne rapporte dans les 75 observations qu'il cite, que 15 cas d'hépatomégalie douloureuse, presque tous, d'ailleurs, au terme de la cachexie. Barbara, en 1937, pratiquant les mêmes recherches chez 95 malades, ne découvrit que 7 gros foies douloureux.

Devant l'imprécision de l'exploration physique directe du foie, on peut du moins s'efforcer d'apprécier indirectement, toujours par des moyens purement cliniques, le retentissement sur l'organisme de l'insuffisance hépatique.

Les petits signes de l'insuffisance hépatique sont nombreux. Réunis autrefois par Glenard en un syndrome d' « hépatisme », ils extériorisent le retentissement de l'insuffisance hépatique sur le tube digestif (dyspepsie, anorexie avec fringales, constipation), sur le revêtement cutané (urticaire, pigmentations, dermatoses diverses), sur le système nerveux (asthénie matinale, neurasthénie), sur l'appareil circulatoire (hypotension).

Certes, beaucoup de ces symptômes sont souvent rencontrés chez les tuberculeux pulmonaires, mais leur fréquence n'est pas moins grande chez d'autres malades qui n'ont, à priori, guère de raison de souffrir du foie : cette banalité même signe leur peu de spécificité.

Ainsi, le signe clinique objectif, l'hépatomégalie, est grossier, tardif et rare. Les symptômes d'hépatisme, qui sont fréquents sont, le plus souvent, des troubles fonctionnels, subjectifs, difficiles à apprécier et par ailleurs infidèles.

L'insuffisance hépatique des tuberculeux ne serait-elle qu'un mot ?

L'on comprend que le diagnostic d'insuffisance hépatique devienne finalement si facile à évoquer devant toute une

série d'états pathologiques qu'on puisse le considérer comme un « diagnostic de facilité », impossible à affirmer en toute rigueur :telle était l'attitude d'Ameuille. « L'Insuffisance hépatique est un mot qui est souvent prononcé, mais l'esprit médical est assez peu fixé sur les réalités auxquelles il correspond. Nulle part, il ne mérite d'être plus critiqué qu'à propos de l'insuffisance hépatique des tuberculeux... La notion d'insuffisance hépatique est tout à fait artificielle. Penser que des altérations partielles d'un organe aussi volumineux que le foie peuvent se traduire par des troubles physiologiques grossiers, cela n'est plus possible aujourd'hui... La petite insuffisance hépatique semble avoir vécu ; aussi, ne peut-on s'attarder à décrire ce en quoi on l'a vue chez les tuberculeux ». On ne saurait exprimer avec plus de netteté la latence clinique des lésions hépatiques au cours de la tuberculose pulmonaire.

Et pourtant, on ne peut nier l'évidence : ces lésions existent à l'autopsie. Comment expliquer leur silence du vivant du malade ?

Certes, le plus souvent, la vérification anatomique se fait à l'issue d'une longue affection chez des tuberculeux morts de leur maladie et parvenus au dernier stade de la cachexie : les lésions trouvées réalisent un aspect terminal, et il est permis de penser qu'au cours de la vie, les dégâts étaient moindres. Mais l'étendue même, et l'ancienneté manifeste de ces lésions, en dehors de la dissémination granulique récente, impliquent naturellement l'existence, depuis longtemps déjà, de désordres hépatiques importants.

Il est très vraisemblable que ces lésions sont d'apparition progressive, tout au long de l'évolution de l'affection, à mesure que les produits bacillaires parviennent au foie. Ainsi peut se développer une vicariance du parenchyme de réserve, confirmée par les aspects d'hyperplasie centro-lobulaire que l'on observe souvent : cette intervention d'un « parenchyme de secours » permettrait une suppléance fonctionnelle qui masquerait le déficit hépatique, au moins dans ses conséquences grossières cliniquement décelables.

Mais il est probable que cette compensation n'est pas toujours parfaite. Elle peut être débordée par l'étendue même des lésions destructives : l'insuffisance hépatique s'accentuera alors progressivement au cours de l'évolution de la tuberculose. Elle peut l'être aussi, temporairement, par une poussée d'hépatite plus ou moins congestive, réactionnelle à une diffusion plus marquée de produits bacillaires : l'insuffisance hépatique sera alors transitoire.

Et il n'est pas interdit de penser d'ailleurs, qu'à l'image des lésions pulmonaires, les lésions hépatiques progressent en grande partie à la faveur de ces orages successifs.

En réalité si ces nuances nous ont longtemps échappé, cela était dû à l'imperfection de nos moyens d'investigation qui ne nous permettaient pas d'explorer, au-delà de l'apparence clinique, la réalité biologique. Les progrès de la chimie devaient nous entr'ouvrir des horizons nouveaux.

CHAPITRE II

L'Exploration Fonctionnelle

L'évidente nécessité d'une exploration biologique du foie chez les tuberculeux apparut rapidement aux chercheurs, et nombreux sont ceux qui, sur les traces d'Aubertin, au moyen de méthodes les plus diverses, ont entrepris ce travail. Citons en France : Thiébaut et Diéryck, Olivier, Sliosberg et Desnos ; en Allemagne : Haussman, Wagner, Lytkin ; en Roumanie : Daniello ; en Hongrie : Barat ; en Italie : Goglia, Giaume, Barbera, Baffi, Mélino ; aux Etats-Unis : Steidl et Heise, Levinson et Siegal, Raimondi et d'Amats. Signalons enfin que ce sujet a fait l'objet de quelques communications, en 1937, au Congrès de l'Insuffisance Hépatique à Vichy.

A) Les moyens mis en œuvre

A peu près tous les moyens classiques prétendant explorer le foie semblent avoir été ainsi mis en œuvre. Leur nombre même laisse supposer leur imperfection générale. On peut les classer en trois groupes, d'après les procédés utilisés : dosages, réactions qualitatives, épreuves fonctionnelles.

Les dosages consistent à préciser le taux, dans les liquides organiques, de substances dans le métabolisme desquelles intervient le foie. On a, par exemple, dosé chez les tubercu-

leux, les pigments et les sels biliaires dans le sang, l'urine et le liquide duodénal ; on a étudié la perturbation des grands métabolismes : protides (rapport de Maillard, azote résiduel, amino-acidémie, globulines et rapport sérine-globuline) ; lipides (lipémie, cholestérol total, libre et estérifié) ; glucides (glycémie, glycosurie). On a recherché les troubles vasculo-sanguins par l'étude des temps de saignement et de coagulation, par les dosages du fibrinogène, du calcium, de la prothrombine. On a dosé enfin les phosphatases alcalines du sérum.

Les réaction qualitatives permettent de déceler dans l'équilibre humoral une perturbation dont la nature intime reste mystérieuse, mais que l'on impute empiriquement à l'insuffisance hépatique. Les réactions de Takata Ara et, tout récemment de Hanger à la céphaline-cholestérol, ont été mises en œuvre chez les tuberculeux, ainsi que, dans un même ordre d'idée, l'étude de la vitesse de sédimentation globulaire.

Les épreuves fonctionnelles enfin, permettent d'étudier le passage à travers le foie de substances qui doivent être électivement excrétées, retenues ou tranformées par cet organe. Ainsi, le foie des tuberculeux a eu à subir les épreuves suivantes : glycuronurie provoquée par l'alimentation de camphre, galactosurie provoquée, glucosurie et hyperglycémie provoquées, crise hémoclasique de Widal, épreuves du Rose Bengale, du Rouge Congo, du Bleu de Méthylène, de la Santonine, « Cincophen-oxidation test », « brom-sulfaleïn-test ».

Certains auteurs, d'ailleurs, devant les résultats décevants de la plupart de ces méthodes, les ont groupées en « batteries de tests » espérant ainsi, en étendant le champ de leur exploration, la rendre plus nuancée.

B) Les résultats obtenus

Ces nombreux travaux ont donné des résultats disparates, soit que les méthodes utilisées fussent insuffisantes, soit que le nombre des malades étudiés fut trop restreint pour permettre une conclusion. A tel point que, malgré le temps passé et les progrès qu'il suppose, la thèse d'Aubertin, de 1921, reste toujours le travail fondamental auquel il faut se reporter.

1) *Les résultats d'*Aubertin (1921)

Aubertin présente dans sa thèse 75 observations de tuberculeux pulmonaires de Sanatorium. Parmi les nombreuses méthodes d'exploration dont il a fait l'essai, il en a surtout retenu quatre : l'étude du cœfficient de Maillard, l'épreuve de la glycuronurie provoquée, la recherche de l'urobiline et des sels biliaires dans les urines.

Un premier groupe, de 27 malades présentait dans ces conditions un foie perturbé à tous les examens. La plupart (23 cas) étaient porteurs de lésions pulmonaires très étendues et très évolutives : dix-huit, d'ailleurs, moururent en cours d'observation. Quatre malades cependant, avaient des épreuves hépatiques pathologiques pour une tuberculose non évolutive.

Un deuxième groupe, de 29 malades, eut des épreuves toujours normales. Du point de vue pulmonaire, la majorité (24 cas) avaient des formes discrètes, non évolutives. Cependant, sept fois l'atteinte était étendue, en particulier chez trois alcooliques : mais les lésions étaient fibreuses, peu évolutives.

Un troisième groupe, de 8 malades, comprenait des cas de perturbation passagère des épreuves. Dans six observations, le fléchissement avait été contemporain d'une poussée évolutive, l'exploration donnant à nouveau ensuite des résul-

tats normaux. Deux fois, il s'agissait de poussées aiguës terminales, avec atteinte d'un foie jusqu'alors satisfaisant.

Enfin, dans un dernier groupe de 9 observations, Aubertin étudie les rapports du fonctionnement hépatique et du traitement des lésions pulmonaires par la collapsothérapie. Chez trois malades, dont le foie était fonctionnellement atteint, un pneumothorax efficace jugula la poussée pulmonaire, et rétablit le fonctionnement hépatique. Chez six autres, au contraire, dont le pneumothorax était insuffisant, on observa un remarquable parallélisme entre les poussées évolutives pulmonaires et la perturbation des épreuves étudiées.

Leuret et Aubertin, en 1922, présentèrent le même travail, étendu à 103 cas, dans la « Revue de la Tuberculose ». Ils trouvèrent les épreuves 29 fois pathologiques, 30 fois normales, et observèrent 32 fois une déficience momentanée. Il faut souligner que 11 fois cette défaillance temporaire des épreuves étudiées fut un épisode absolument isolé, sans aucune relation avec une poussée pulmonaire antécédente ou secondaire. Dans les 21 autres cas, cependant, le parallélisme évolutif fut net. Cette notion fut confirmée par l'étude de 12 malades, traités par collapsothérapie.

L'analyse de leurs observations conduit donc les auteurs à affirmer la valeur pronostique défavorable de l'insuffisance hépatique *franche et permanente* chez les tuberculeux. Inversement, un bon fonctionnement hépatique leur paraît un gage de non évolutivité *actuelle* des lésions, sans permettre toutefois de préjuger de l'avenir. Enfin, l'insuffisance hépatique au cours d'une poussée pulmonaire peut parfaitement rétrocéder, si bien que dans l'ensemble, il n'est guère possible de porter un « hépato pronostic » de la tuberculose pulmonaire. L'atteinte du foie leur apparaît simplement comme « un miroir assez sensible, capable de réfléchir l'atteinte de l'état général lui-même » ; cependant, une insuffisance accusée et définitive leur semble capable, par « anergie hépatique », d'aggraver la tuberculose.

2) *Les travaux ultérieurs.*

Nous n'entreprendrons pas d'exposer ici en détail l'étude analytique de toutes les publications consacrées à l'exploration fonctionnelle du foie des tuberculeux qui se sont à peu près régulièrement succédées chaque année, entre 1928 et 1948, un peu partout dans le monde. De cette prospection ingrate, on garde dans l'ensemble, il faut l'avouer, une impression de déception. Malgré la mise en œuvre des méthodes les plus diverses et parfois les plus inattendues, l'insuffisance « biologique » du foie que les hommes de laboratoire pensaient dévoiler chez les tuberculeux pulmonaires, n'apparaît pas à nos yeux avec toute la netteté désirable. Faut-il en conclure qu'elle n'existe réellement pas ? Ou plutôt faut-il admettre que la grande majorité des moyens dits d'exploration hépatique sont encore trop grossiers, et rechercher toujours, par des méthodes nouvelles, la preuve de la défaillance hépatique ?

Cette deuxième attitude est certes plus féconde, et c'est ainsi que deux épreuves, en particulier, nous ont paru donner, entre les mains de divers auteurs, des résultats qui méritent d'être soulignés : la galactosurie provoquée et la bromosulfone-phtaleine.

a) *L'épreuve de la galactosurie provoquée* que Fiessinger et Chabrol ont fait connaître en France, nécessite quelques précautions : malade à jeun et au lit pour 24 heures, régime surveillé. Dans ces conditions, on lui fait prendre, le matin, 40 grammes de galactose pur et l'on recueille les urines des 24 heures en quatre échantillons (deuxième, quatrième, douzième et vingt-quatrième heure). Normalement, le galactose, retenu par le foie, ne doit se trouver que dans les urines du premier échantillon, et un peu dans celles du second. Le foie pathologique, au contraire, laissera passer trop de galactose dans les premiers échantillons (hépatite aiguë), ou le laissera passer trop longtemps (hépatite chronique).

Chez les tuberculeux pulmonaires, cette épreuve a été étudiée, pour la première fois semble-t-il, en 1932, par Thiébaut et Dieryck (11 malades) et par Olivier Sliosberg et Desnos. Ces derniers rapportent une statistique de 66 cas, pour lesquels l'épreuve a été anormale 44 fois, soit deux fois sur trois. La proportion était plus forte dans les formes évolutives (32 sur 41) que dans les formes discrètes (12 sur 25). Mais, même dans ce dernier cas, elle restait de l'ordre de un cas sur deux.

Cependant, l'année suivante, Steidl et Heise, aux Etats-Unis, étudiant le fonctionnement hépatique de 23 tuberculeux à un stade avancé de leur maladie, ne trouvèrent pas, avec cette méthode, des résultats aussi nets, l'épreuve n'ayant été perturbée que 7 fois. Barbera, à Rome, se plaint dans un autre ordre d'idée de la répugnance de ses malades pour le galactose, pouvant aller jusqu'aux vomissements, à tel point qu'il a été amené à ne pas utiliser la méthode.

En 1935, Steidl et Heise, reprenant leurs investigations sur un groupe de tuberculeux non évolutifs, « eurent la surprise de découvrir une déficience hépatique dans une proportion de cas voisine de celle qu'ils avaient déjà observée chez des malades très atteints ». En fait, l'épreuve au galactose donnait même des résultats plus positifs : elle était altérée 6 fois sur les 11 cas où elle avait été mise en œuvre. Les auteurs en concluaient qu'il n'existait pas de parallélisme entre l'insuffisance hépatique et l'étendue ou l'activité des lésions pulmonaires.

La même proportion (un cas sur deux) de résutats pathologiques fut retrouvée par Benda et Salmona, chez 16 malades. Les auteurs utilisèrent la méthode pour démontrer l'influence néfaste de la chrysothérapie sur le foie : en effet, sur les 8 sujets initialement normaux, 5 présentèrent des épreuves altérées après le traitement et 1 intolérance immédiate.

L'intérêt de l'épreuve de la galactosurie provoquée, semblait dès lors démontré. Au Congrès de Vichy, en 1937, elle est mentionnée au cours des diverses publications consa-

crées au foie des tuberculeux, et donne, en général, des résultats satisfaisants. Roque, Izzo, Di Yorco et Laplace (Buenos-Aires) la trouvent perturbée 9 fois sur 14 cas ; De Luna (Marseille), sur une série de 19 cas, obtint des résultats pathologiques 9 fois, dans des formes ulcéro caséeuses évolutives, alors que les formes localisées, ou fibreuses, s'accompagnent de résultats normaux.

Par contre, Livereto, Phocas et Hadjemmanouil (Athènes) n'ont obtenu de résultats anormaux que 5 fois dans 31 cas de tuberculose pulmonaire. Deux formes exsudatives graves, qui devaient conduire le malade à la mort, étaient en particulier indemnes du point de vue hépatique. Les auteurs concluent que l'insuffisance du foie n'est pas très fréquente, et qu'elle est fonction seulement de la durée de l'atteinte pulmonaire, et non de sa gravité.

Cependant, malgré cette discordance, il *semble que l'on puisse admettre, dans l'ensemble, la fréquence de l'altération de l'épreuve au galactose chez les tuberculeux pulmonaires*. C'est la seule qui ait donné satisfaction, pour citer un dernier exemple, à Bouriez : dans les 24 cas qu'il rapporte, elle fut perturbée 14 fois (thèse Lille, 1938). De l'ensemble des statistiques citées, la proportion des résultats anormaux obtenus, apparaît considérable, de l'ordre de un sur deux (93 pour 185). Voilà indiscutablement un argument de poids en faveur de la réalité de l'insuffisance « biologique » du foie des tuberculeux.

b) *L'épreuve de la brome-sulfone-phtaleine* s'est également avérée intéressante. Elle dérive de l'épreuve à la phénolphtaléine tétrachlorée, préconisée dès 1913, par Abel et Rowntree et jouit actuellement d'une certaine vogue aux Etats-Unis. Le colorant injecté par voie intraveineuse est excrété par le foie. On apprécie, au bout de 15 et 30 minutes le degré d'épuration sanguine, en prenant la précaution de prélever le sang au bras opposé pour éviter toute erreur due à la stagnation du produit dans la veine d'injection. Les résultats varient suivant la dose : normalement, avec la

dose faible (2 milligrammes par kilog de poids), on ne doit pas déceler de trace de colorant au bout de la demi-heure. Avec la dose forte (5 milligrammes) il n'en doit pas rester plus de 10 %.

A vrai dire, l'utilisation de la dose faible n'avait donné à Steidl et Heise aucun résultat chez les tuberculeux avancés. C'est, paradoxalement, chez 28 malades peu atteints, qu'ils trouvèrent 12 résultats anormaux. En 1938, utilisant la même méthode pour le même nombre de malades, Levinson et Siegal trouvèrent exactement la même proportion : mais il s'agissait, cette fois, de 12 sujets très gravement atteints, dont 11 moururent rapidement.

La brome-sulfone-phtaleine fut utilisée à la dose forte, plus sensible, par Kruger et Gerber, en 1942, chez 59 tuberculeux pulmonaires : le résultat fut pathologique 31 fois. D'après cette statistique, les formes avancées et anciennes, et surtout les formes s'accompagnant d'amylose généralisée présenteraient tout particulièrement des résultats anormaux. En effet, dans douze cas de lésions minimes et récentes, chez des sujets jeunes, ils n'observèrent qu'un cas de rétention excessive du colorant, d'ailleurs à la limite (10 % en 30 minutes). Dans quatorze formes « moyennes » le résultat fut pathologique cinq fois. C'est dans les formes « avancées », évoluant depuis 2 à 10 ans, que l'on atteint la proportion de un sur deux (7 sur 13). Enfin, lorsque l'amylose s'associe, l'épreuve est presque toujours perturbée (18 fois sur 20 cas).

Il faut d'ailleurs reconnaître que cette proportion, chez les tuberculeux avancés, ne fut pas retrouvée en 1947, par Hurst, Mayer et Lough. Il est vrai qu'ils n'étudièrent l'épreuve que chez sept malades : elle fut anormale une fois seulement.

Dans l'ensemble, cependant, voici une deuxième méthode d'exploration, tout à fait différente de la précédente, qui donne des résultats comparables : si l'on s'en tient à la dose forte de 5 milligrammes par kilo de poids *la rétention de la bromo-sulfone-phtaleine est excessive chez les tuberculeux pulmonaires, dans la proportion de une fois sur deux*, (32 fois sur 66),

C) L'insuffisance fonctionnelle du foie des tuberculeux est-elle démontrée ?

Au terme de cette rapide analyse des résultats obtenus pendant ces trente dernières années dans l'exploration du foie des tuberculeux, on voit qu'en dehors du travail initial d'Aubertin et des recherches plus modernes que nous venons d'étudier, le bilan est des plus défavorables. Comment peut-on expliquer que tant de travaux aient pu être décevants ?

Très certainement parce que *les méthodes mises en œuvre étaient, en réalité, de peu de valeur :* insuffisamment sensibles, ou insuffisamment spécifiques.

Les dosages, souvent difficiles, donnent des résultats très différents, suivant les méthodes employées, et les taux physiologiques eux-mêmes ne sont pas toujours nettement établis. D'ailleurs, nos mesures quantitatives sont infiniment trop grossières pour apprécier les fines modifications chimiques qui résultent du dysfonctionnement hépatique. Nulle part, peut-être, l'apparente précision des chiffres n'apparaît plus dérisoire.

Les réactions qualitatives sont au contraire très sensibles. Trop même : leur spécificité est souvent hasardeuse. Comment, en effet, dans le mystérieux déséquilibre humoral qu'elles décèlent, délimiter la part qui revient au foie ?

Quant aux épreuves, malgré leur apparence physiologique, leur caractère artificiel est évident. Peut-on dire, par exemple, que fixer du Rose Bengale, de la phtaleine, du Bleu de Méthylène, ou même du galactose soient des « fonctions » du foie ? Ou encore faire la synthèse de l'acide glycuronique à partir du camphre, ou celle de l'acide hippurique à partir du benzoate de soude ?

C'est en grande partie, peut-être, de l'insuffisance de nos moyens d'exploration qu'est née la notion *d'asynergie hépa-*

lique, qui n'est probablement pas aussi rigoureuse qu'on l'a dit. La défaillance possible de chaque méthode, conduit à employer des « batteries de tests » : mais il semble plus raisonnable de demander à ces épreuves multiples de se contrôler l'une l'autre, que de se compléter en explorant des fonctions différentes. Il est ainsi possible, par recoupements, malgré des méthodes incertaines, de suspecter valablement une insuffisance hépatique. C'était l'opinion d'Aubertin : « Sans doute, disait-il, des troubles des fonctions biliaire, uréopoïétique, glycogénique, peuvent relever de facteurs divers ; mais dans tous, il peut y avoir aussi un élément hépatique, et le fait de constater deux ou trois d'entre eux associés chez un même individu, doit être considéré comme un élément de forte présomption en faveur de cette origine au moins partielle ». A vrai dire, d'ailleurs, actuellement ces batteries sont en général très hétérogènes, groupant autour d'une méthode que l'expérience a montré plus ou moins satisfaisante, quelques tests satellites, trop peu sensibles ou trop peu spécifiques, qui n'apportent au système qu'un semblant de solidité. Pourquoi, dès lors, multiplier les épreuves ?

En effet, ces examens multiples, qui n'apportent pas une plus grande certitude dans chaque cas particulier, interdisent pratiquement d'étudier un nombre de malades suffisant. *La plupart des statistiques que nous avons étudiées, sont trop restreintes pour éliminer dans des proportions raisonnables la part du hasard.* C'est ainsi que Hurst, Mayer et Lough, par exemple, qui imposaient à leurs tuberculeux avancés de multiples prélèvements pendant trois jours de suite, de façon à explorer la fonction hépatique par onze méthodes différentes, ne purent étudier que 18 cas, et n'obtinrent d'ailleurs que des résultats décevants. Pour des motifs probablement analogues, la plupart des auteurs ne présentent que des séries de 15 à 30 malades. Barbera, cependant, cite 166 cas : le malheur veut qu'il se soit surtout attaché à des méthodes qui ne pouvaient lui donner de renseignements très valables, puisqu'il insiste surtout sur l'étude du temps de

coagulation, et sur l'épreuve de l'hémoclasie digestive de Widal.

*Le travail d'*Aubertin, *qui porte également sur un nombre* de malades important, peut encourir d'ailleurs le même reproche : les méthodes mises en œuvre en 1921, nous paraissent aujourd'hui bien périmées, malgré le tri soigneux auquel elles avaient été soumises. Cela, d'ailleurs, n'avait pas échappé à l'auteur : « Chaque épreuve proposée pour rechercher l'insuffisance hépatique est, prise individuellement, sujette à de sérieuses critiques. Aucune ne peut être considérée, ni comme suffisante, ni même comme spécifique ».

Les deux séries de travaux plus modernes qui extériorisent l'insuffisance hépatique n'étudient que des groupes restreints de malades. Et d'ailleurs, les épreuves mises en œuvre ne sont pas non plus exemptes de critiques.

La galactosurie provoquée tout d'abord n'interroge le foie qu'à travers la muqueuse digestive et l'émonctoire rénal. Or, nous savons combien fréquente est l'atteinte du tube digestif chez les tuberculeux : elle viendra perturber l'apport du galactose au foie. La stase portale, par ailleurs, dans les cirrhoses, est peut-être la raison majeure de la lente élimination du galactose, beaucoup plus que l'insuffisance hépatique : il s'agirait, en fait seulement, d'un ralentissement de la substance en amont du foie, de nature purement mécanique. D'autre part, le filtre rénal s'interpose à la sortie et de sa perméabilité dépend l'élimination du galactose : comment garantir que chez ces intoxiqués chroniques que sont les tuberculeux anciens, le parenchyme rénal fonctionne parfaitement ?

L'exploration du foie par l'étude de la galactosurie provoquée est donc doublement indirecte, et cela pourrait expliquer les proportions élevées de chiffres anormaux trouvés par certains auteurs.

Enfin, en dehors de ces causes d'erreurs inhérentes à la méthode même, des fautes « techniques » dues au personnel ou au malade, portant sur le régime, sur l'ingestion du galactose et le prélèvement des urines, peuvent enlever

à l'épreuve le caractère rigoureux d'expérimentation physiologique qu'elle voudrait avoir.

L'épreuve à la brome-sulfone-phtaleine échappe à ces critiques : elle explore directement dans le sang l'épuration du produit injecté. Mais rien ne prouve que seul le foie assure la fixation ou l'excrétion du colorant : l'émonctoire rénal, en particulier, intervient dans l'excrétion (Fiessinger et Longchamp). Quant à la fixation, elle semble bien être le fait du système réticulo-endothélial tout entier.

Le foie interviendrait en somme, à la fois en tant qu'émonctoire principal de la drogue, et en tant qu'organe le plus riche de l'organisme en tissu réticulo-endothélial.

L'épreuve à la brome-sulfone-phtaleine explore donc surtout le foie, mais pas le foie seul. Ce manque de spécificité peut, ici aussi, rendre suspects les chiffres trouvés par les auteurs anglo-saxons.

On le voit donc, trente ans après, le travail initial d'Aubertin, les méthodes les plus modernes donnent encore des résultats qui peuvent être discutés. Cependant, à mesure que s'accumulent les statistiques et qu'apparaissent de nouveaux moyens d'examen, lentement, malgré bien des déboires, les résultats concordants se succèdent et semblent établir progressivement la réalité de cette insuffisance « biologique » du foie que la raison faisait pressentir.

D) Les inter-relations hépato-pulmonaires

Dès que fut connue la fréquence et l'étendue des lésions du foie chez les tuberculeux pulmonaires, bien avant par conséquent que la démonstration de la réalité de l'insuffisance hépatique fonctionnelle soit seulement entreprise, la possibilité d'inter-relations pathologiques entre le foie et

le poumon fut envisagée. Il est, en effet, théoriquement très possible, non seulement que les lésions pulmonaires retentissent sur le parenchyme hépatique, mais aussi qu'en retour l'insuffisance du foie, affaiblissant le terrain, favorise l'aggravation de la tuberculose pulmonaire.

1° *La tuberculose pulmonaire retentit sur le foie :*

C'est l'idée qui s'impose, a priori, et que confirme la lecture des nombreux travaux consacrés au sujet. La plupart des auteurs ont pris soin de n'étudier que des malades exempts de passé hépatique ou vésiculaire. Bien souvent, ils ont vu apparaître l'insuffisance hépatique au cours de la tuberculose. Parfois même, et cela est fondamental, certains, comme Aubertin, ont pu observer des poussées d'insuffisance hépatique en relation avec des poussées pulmonaires, et régressant avec elles. Enfin, la collapsothérapie efficace des lésions pulmonaires a pu faire disparaître le déficit hépatique. La dépendance des lésions hépatiques vis-à-vis de la tuberculose pulmonaire, apparaît donc comme certainement démontrée.

Mais si l'on veut pousser plus loin l'analyse, bien des discordances apparaissent. Nous avons vu que pour Steidl et Heise, les troubles hépatiques apparaissaient aussi fréquents dans les formes légères que dans les formes graves : il n'existe à leur avis « aucun parallélisme avec l'étendue ou l'activité des lésions pulmonaires ». Pour Livierato l'insuffisance hépatique est surtout le fait des formes anciennes. Pour Kruger et Gerber, l'étendue des lésions pulmonaires et leur chronicité sont les facteurs prépondérants. Pour Aubertin et la plupart des auteurs, la gravité des lésions pulmonaires et leur évolutivité interviennent largement dans le déterminisme des troubles hépatiques.

On le voit, toutes les opinions ont pu être soutenues, apparemment étayées par des observations probantes, bien que souvent trop peu nombreuses. Une seule notion semble solide : *l'atteinte du poumon est susceptible de retentir sur le foie.*

2° *L'anergie hépatique :*

Il était séduisant d'imaginer par raison de symétrie pourrait-on dire, que l'insuffisance hépatique pouvait, à son tour, aggraver l'évolution de la tuberculose. C'est à la démonstration de cette « anergie hépatique » que se sont attachés Fiessinger et Brodin. Cette notion repose sur des bases cliniques, biologiques et expérimentales.

Cliniquement, en effet, l'on observe que chez les hépatiques, les cirrhotiques par exemple, la tuberculose revêt une gravité toute particulière ainsi d'ailleurs qu'une remarquable torpidité quant aux manifestations pulmonaires. Les auteurs citent ainsi neuf observations de cirrhoses éthyliques typiques qui se mirent tout à coup « à brûler les étapes » entraînant la mort en quelques semaines : les vérifications nécropsiques montrèrent une diffusion granulique généralisée à partir de foyers pulmonaires anciens, discrets, jusqu'alors méconnus. Il est très probable, concluent-ils, que la défaillance hépatique a favorisé le réveil de la bacillose et son évolution explosive.

Par ailleurs, se basant sur le travail d'Aubertin, ils soulignent l'influence aggravante générale de l'insuffisance hépatique chez les tuberculeux, puisque toute insuffisance hépatique prolongée comporte un pronostic des plus fâcheux.

Du point de vue biologique, l'étude de la cuti-réaction des hépatiques vient préciser cette notion d'anergie.

Chez les sujets normaux, autour de 1920, à Paris, les réactions cutanées à la tuberculine étaient positives dans 90 à 97 pour cent des cas.

Chez les sujets atteints de cirrhoses, Fiessinger et Brodin, avec Du Fayet de la Tour, observèrent une cuti-réaction négative dans 54 à 58 % des cas. Au cours des ictères aigüs, la négativité fut encore plus fréquente : 78 % des cas. Après l'ictère, la cuti-réaction retrouvait sa positivité.

Le rôle du foie dans le déterminisme de cette anergie

semble bien démontré par l'exploration de l'état allergique des cardiaques : lorsque la cardiopathie est bien compensée, la cuti-réaction est négative une fois sur huit seulement ; lorsqu'elle est décompensée et que la stase atteint le foie en particulier, la réaction est négative onze fois sur douze.

Ces auteurs ne pensent pas que cette anergie puisse être reportée à la cachexie, puisque un phénomène analogue s'observe dans les ictères banaux.

Du point de vue expérimental, enfin, la réalisation d'hépatites chroniques expérimentales chez le cobaye par injections répétées d'huile phosphorée, permet d'explorer, par rapport à des animaux témoins, les réactions à la tuberculine. Celles-ci sont positives, mais sont longues à apparaître : la phase ante allergique, normalement de six jours, s'étend alors entre 26 et 37 jours.

Telles sont les données sur lesquelles se fonde la notion d'anergie hépatique, établie en 1922.

La plupart des auteurs n'ont pas eu la curiosité de vérifier l'état allergique des tuberculeux, présentant une insuffisance hépatique. Cependant, Raimondi et D'amats, ont trouvé en 1934, chez 22 malades, des résultats très démonstratifs : 4 formes très évolutives avaient un foie très perturbé et des cuti-réactions très faibles, 13 formes actives présentaient un meilleur fonctionnement hépatique et des réactions tuberculiniques plus franches, 5 formes discrètes enfin, sans insuffisance du foie, réagissaient fortement à la tuberculine.

Mais, si l'anergie hépatique est généralement considérée comme démontrée, elle a été vivement combattue dès 1924, par Daniello, de Cluj, qui publia dans les « Annales de Médecine » un travail au titre évocateur sur « les prétendus états anergiques observés chez les hépatiques tuberculeux ».

Pour cet auteur, l'anergie soit disant hépatique que l'on trouve chez les cirrhotiques ou chez les cardiaques gravement décompensés, est en réalité le fait de la cachexie que présentent ces malades. Quant aux ictères, il s'agit d'une fausse anergie : c'est en réalité l'altération des téguments

qui négative la cuti-réaction pour des raisons purement locales ; l'allergie humorale persiste, démontrée par la positivité des réactions par injection sous cutanée.

A l'issue de cette rapide revue générale, l'on voit donc que la fréquence des lésions anatomiques du foie chez les tuberculeux pulmonaires est parfaitement admise, et que la remarquable latence clinique de ces perturbations hépatiques est non moins indiscutable.

Par contre, il serait excessif d'affirmer, malgré les travaux accumulés, que la réalité même de l'insuffisance hépatique fonctionnelle soit absolument démontrée, puisqu'elle n'est finalement étayée que par un travail déjà ancien et deux épreuves isolées.

Enfin, si l'on veut préciser davantage les corrélations hépato-pulmonaires, il faut bien avouer que l'on se heurte aux opinions les plus divergentes, les notions les plus traditionnellement admises, telle celle d'anergie hépatique, étant elles-mêmes controversées.

Deux questions en somme restent toujours posées :

1° L'insuffisance hépatique « biologique » des tuberculeux existe-t-elle réellement ?

2° Si elle existe, quels sont les rapports entre les lésions pulmonaires et le dysfonctionnement hépatique ?

DEUXIÈME PARTIE

TRAVAIL PERSONNEL

CHAPITRE PREMIER

Bases de Travail

Avant d'oser, après tant d'autres, chercher à préciser cette notion encore si floue de l'insuffisance hépatique des tuberculeux pulmonaires, une double condition nous apparut bientôt nécessaire, si nous voulions du moins essayer d'apporter au débat le moindre élément nouveau.

Nous devions tout d'abord rechercher des méthodes d'exploration non encore utilisées et qui fussent assez sensibles pour donner des résultats, assez spécifiques pour être valables, et assez simples pour permettre une investigation étendue. Car, la deuxième nécessité nous parut être justement d'étudier un nombre de malades suffisamment considérable pour limiter raisonnablement, dans notre statistique, la part d'erreur due au hasard.

I. — La recherche de moyens d'exploration valables :

Le nombre même des épreuves déjà mises en œuvre avec des résultats variables par divers auteurs limitait considérablement le champ de nos investigations, puisque nous prétendions, ne serait-ce que par les moyens utilisés, faire preuve d'originalité.

Ce fut un travail préalable long et ingrat que de préparer en laboratoire du point de vue chimique, et de vérifier

sur de nombreux malades les quelques méthodes d'exploration hépatique répondant à cette condition : nous n'aurions à vrai dire, jamais pu le mener à bien si ce n'avait été un travail d'équipe réalisé, sous la direction du Professeur agrégé Darnaud, avec nos amis et camarades d'Internat P. Ferret et R. Souquet, dans les Laboratoires de Physiologie de la Faculté, dont le Professeur Baisset nous avait ouvert très obligeamment l'accès.

Il nous fut ainsi donné d'étudier quelques dosages : cholalémie, bilirubinémie, cholestérol total et esterifié ; une épreuve : l'hippuricurie provoquée ; deux réactions de floculation : la réaction de Gros et le Thymol-test de Mac Lagan.

Notre objet n'est pas ici de détailler les techniques utilisées, ni même le détail des résultats obtenus au cours de ces investigations à vrai dire un peu décevantes dans l'ensemble.

Les dosages nous ont paru relativement complexes et réellement trop peu sensibles.

L'hippuricurie provoquée par l'absorption ou l'injection de benzoate de soude a souvent donné des résultats paradoxaux ; l'épreuve a parfois été mal tolérée par les malades ; les méthodes de dosage, enfin, nous ont semblé peu précises.

La réaction de Gros nous a retenu plus longtemps : elle est séduisante par son extrême simplicité : laisser tomber, goutte à goutte, à la pipette, en agitant, une solution de sublimé dans un centimètre cube de sérum à étudier. Lorsqu'apparaît un trouble léger, qui va se préciser dans la minute en un précipité dense, la réaction est terminée. On lit alors la quantité de sublimé utilisée : si elle est inférieure à 2 cc. le sujet présente une insuffisance hépatique. Nous avons appliqué cette réaction à de nombreux malades avant d'être amenés à l'abandonner. Bien qu'elle donne, en effet, des résultats intéressants, en ce sens qu'elles est presque toujours anormale dans les cas d'insuffisance hépatique, elle est justifiable de sérieuses critiques. Tout d'abord, sa simplicité n'est qu'apparente, car la vitesse d'affusion du réactif intervient dans la rapidité de la floculation, et que

l'appréciation même du moment d'apparition du trouble est des plus délicate : ces facteurs, liés à l'appréciation subjective de l'opérateur, peuvent faire considérablement varier les résultats obtenus.

Par ailleurs, cette réaction est infidèle : nous l'avons souvent trouvée perturbée chez des malades parfaitement indemnes de toute atteinte hépatique, et même chez des sujets sains.

Le thymol test de Mac Lagan nous a finalement retenus : c'est une réaction sérologique basée sur l'existence d'une intense floculation du sérum, en présence d'une solution de thymol, dans les cas d'insuffisance hépatique.

Les bases chimiques de la réaction sont maintenant à peu près élucidées : elle est due à une augmentation des fractions béta et gamma des globulines sériques et à une modification des lipoïdes.

Mais sa valeur clinique n'a été établie que par des données empiriques. Quel que soit le processus biologique par lequel le foie participe au déséquilibre humoral lipido-protidique dévoilé par la floculation, il est de fait que la réaction est très généralement positive chez les insuffisants hépatiques, et négative chez les autres sujets. Les divers auteurs Anglo-saxons, puis Français, qui se sont intéressés à cette méthode, tombent d'accord à ce sujet. Personnellement, nous avons pratiqué 600 réactions chez les malades les plus divers, avec notre ami le docteur Cunnac : nous sommes convaincus que les défaillances du thymol-test sont exceptionnelles et nous avons observé plusieurs cas où elles n'étaient qu'apparentes. Ce n'est que lors de maladies rares : néphroses lipoïdiques, leucémies, que l'on peut observer des chiffres pathologiques en dehors de toute atteinte hépatique. A vrai dire, cependant, la méthode a la réputation de pécher plutôt par défaut : il arrive, en effet, que la réaction reste normale lors d'une hépatite chronique lentement progressive, même parvenue au stade de cirrhose atrophique, cliniquement évidente. Il n'est même pas impossible d'ailleurs que la lenteur d'évolution des lésions permette l'établisse-

ment de processus de vicariance fonctionnelle, et qu'ici aussi, apparaisse une discordance entre l'étendue des lésions anatomiques et l'importance des désordres physiologiques. C'est ainsi que sur les 13 cas de cirrhose que nous avons étudiés, 4 avaient une réaction normale.

Par ailleurs, nous avons trouvé très souvent des réactions normales chez des sujets présentant les divers signes subjectifs ou objectifs de la petite insuffisance hépatique, que ces malades soient ou non alcooliques. Cela plaide évidemment en faveur d'un certain manque de sensibilité de la méthode, encore que nous soyons personnellement enclins au septicisme quant à la réalité de cet « hépatisme » si commodément et si souvent diagnostiqué.

Car, à l'opposé, il est tout de même saisissant de voir avec quelle précocité et avec quelle intensité la réaction de Mac Lagan réagit dès qu'apparaît une hépatite tant soit peu diffuse et congestive, dans les cas d'ictère infectieux par exemple. La thèse de CUNNAC contient à cet égard des observations démonstratives si bien que, même en dehors de tout ictère, il nous a semblé que cette méthode pouvait encore être valable, et méritait en tout cas d'être étudiée.

En effet, puisqu'elle est à peu près spécifique, si elle est sufisamment sensible, elle sera très intéressante, car elle est remarquablement inoffensive pour le malade (une prise de sang à jeun), et simple pour le laboratoire. Il suffit d'apprécier l'intensité de la floculation d'une solution au 1/60^{me} du sérum étudié dans le réactif au thymol, après une demi-heure de repos. Nous avons utilisé, pour avoir des données objectives et précises dans l'évaluation de ce trouble, l'électrophotomètre de MEUNIER. Nous avons exprimé directement nos résultats et degrés électrophotométriques, puisque les unités Mac Lagan sont basées sur l'échelle de KINGSBURRY qui n'est pas utilisée en France (1).

(1) Pour plus de précisions sur la réaction au thymol, se reporter à la thèse de CUNNAC : « Valeur de la réaction de Mac Lagan pour le diagnostic des ictères », Toulouse 1949.

Nous considérons, comme nous l'ont appris Besançon, Fauvert et leurs collaborateurs, que le taux limite de floculation est de 50 degrés : mais en réalité les sujets normaux présentent en général une réaction nettement inférieure à ce chiffre. Par contre, lors des ictères infectieux, les chiffres de 200 à 300 sont courants.

Malgré tout, par précaution, nous n'avons admis dans notre étude comme chiffres indiscutablement pathologiques que ceux qui s'élèvent au-dessus de 80. Les taux intermédiaires, de 50 à 80, dont la signification est moins nette, bien qu'ils soient anormaux, ont été considérés comme simplement suspects.

II. — La nécessité d'étudier de nombreux malades :

Il est étonnant de constater les discordances de résultats qu'obtiennent divers auteurs, même lorsqu'ils utilisent la même méthode d'exploration. Prenons par exemple le cas de la galactosurie provoquée : suivant les travaux, le pourcentage des perturbations va de 16 à 66 pour cent des cas. Il est possible que tous les auteurs n'aient pas étudié des malades absolument comparables. Mais il est non moins certain, et cela nous a d'emblée paru fondamental, que les séries présentées n'étaient pas suffisamment fournies.

Nous serions confus de rappeler que l'on ne saurait établir un « pourcentage » sur moins de cent cas, par extrapolation ; que par ailleurs, avec cent cas, on n'apporte qu'un unique témoignage, qu'il faudrait, en réalité, multiplier par 5 ou par 10 pour obtenir un chiffre approchant de près la réalité. Malheureusement, nos méthodes de travail actuelles ne nous permettent pas de réaliser facilement le travail d'équipe rigoureux, à l'échelle nationale, qui seul nous permettrait d'édifier rapidement ces statistiques de 500 à 1.000 cas

que nous présentent souvent les publications venues l'Outre Atlantique.

Si, du moins, nous offrons des statistiques plus modestes, pour qu'elles revêtent une certaine signification et qu'elles soient comparables, il serait souhaitable de faire suivre les résultats d'un calcul d'erreurs, comme cela est de rigueur dans les mesures physiques.

Ce cœfficient réserverait la part du hasard dans le sondage effectué par une statistique partielle, et dans ces conditions, il serait peut-être possible d'expliquer bien des résultats discordants en apparence, et pourtant concordants, à la marge d'erreurs près.

Cette nécessité du calcul d'erreurs nous paraissait indiscutable, mais restait malheureusement d'un domaine par trop étranger, et pour nous tout à fait inabordable. C'est alors que nous fûmes éclairés par l'article de R. Gautier, dans le « Lyon Chirurgical » (T. 43, N° 2 - mars-avril 1948) : « Considérations sur le calcul des statistiques médicales ». La part du hasard est définie mathématiquement par une formule :

$$\sigma = \sqrt{\frac{p \times q}{n}}$$

dans laquelle n est le nombre sur lequel porte la statistique, p le pourcentage pour, q le pourcentage contre ($p + q = 100$), et σ un nombre tel que le résultat de la statistique est obtenu avec une approximation de : plus ou moins 2 σ

Nous avons eu la curiosité d'établir ce cœfficient d'erreur dans les huit statistiques comparables étudiant le foie des tuberculeux par la méthode de la galactosurie. Dans l'ensemble, la marge laissée au hasard est telle que ces travaux perdent beaucoup de leur valeur démonstrative. Voici par exemple une publication portant sur 19 malades : 9 ont une épreuve perturbée, 10 l'ont normale. Mais la part du hasard est de l'ordre de 25 % en plus ou en moins, de sorte que l'on aurait tout aussi bien pu trouver seulement

4 épreuves perturbées, ou au contraire 14, sans pouvoir en déduire quoique ce soit de plus.

La plupart de ces travaux présentent ainsi une marge d'erreur allant de 20 à 30 pour cent. Une seule exception, la publication d'Olivier, Sliosberg et Desnos, qui, avec une statistique de 66 cas, obtiennent un cœfficient d'erreur de l'ordre de 12 % seulement.

Nos résultats personnels devaient d'ailleurs illustrer cette nécessité d'étoffer la statistique pour obtenir une vue moins partielle. Le hasard voulut que sur nos 30 premiers malades, 10 seulement paraissent intacts du point de vue hépatique : pouvions-nous conclure que deux tuberculeux sur trois présentent un foie anormal, qu'il restait donc 33 % seulement de malades normaux de ce point de vue ? Certes pas, car le cœfficient d'erreur s'élevait à 17 %. Et, en effet, lorsque notre exploration eut portée sur 100 malades, 44 présentaient un foie strictement normal : ce chiffre s'inscrit dans la marge d'erreur précédente, dont la limite supérieure se situe à 50 %.

Nous pensons que ces quelques chiffres sont démonstratifs. Si nous avons limité notre étude à 100 observations, ce n'est pas dans l'idée d'établir un pourcentage, mais seulement parce qu'il nous était matériellement difficile d'examiner personnellement, et de suivre, davantage de malades. Il nous semble d'ailleurs que la part que nous laissons au hasard commence à être raisonnablement réduite : elle est de l'ordre de 10 %.

III. — Résultat de nos cent observations

Les malades dont nous présentons les observations schématiques sont des tuberculeux pulmonaires chroniques à tous les stades de leur maladie. Ce sont des malades d'hôpital suivis de près, traités par les diverses méthodes collapso-

thérapiques, ou si elles sont dépassées bénéficiant toujours d'un traitement hygiéno-diététique et médicamenteux rigoureux. Beaucoup ont été traités par la Streptomycine.

Aussi importantes que soient leurs lésions, elles sont dans l'ensemble peu évolutives, relativement stabilisées. Il est donc incontestable que la série que nous présentons n'est pas absolument superposable à celle d'Aubertin qui, en 1922, observait des malades dont l'évolution était généralement beaucoup plus rapidement grave : la différence mesure les progrès qu'à pu faire la thérapeutique durant ces vingt-six ans.

Sur les cent observations que nous résumons, soixante-dix ont été recueillies dans le Service de Phtisiologie du Professeur Morel, qui a bien voulu nous recevoir avec une extrême bienveillance. Les trente autres viennent du Service de Médecine générale de notre Maître le Professeur Roques, où nous sommes amenés par suite de l'encombrement des Service spécialisés à héberger quelques tuberculeux.

Ces cent malades, 43 femmes et 67 hommes, sont exempts de passé hépato vésiculaire. Le bilan de leur tuberculose a été établi par la comparaison des clichés radiographiques, par l'évolution de la courbe fébrile, de la vitesse de sédimentation, du poids, de l'expectoration. L'état allergique a été systématiquement exploré par la cuti-réaction.

L'examen du foie a comporté la mensuration de la zone de matité hépatique sur la ligne mamelonnaire, la recherche de l'éthylisme, et surtout diverses méthodes d'exploration biologique, dont toujours la réaction au thymol de Mac Lagan.

Nous nous sommes efforcés de suivre nos malades et de multiplier les examens, pour essayer d'apprécier leur évolution : nous avons pu ainsi obtenir un certain recul, dépassant parfois un an.

Nous avons classé nos observations en trois groupes, suivant l'état hépatique, et dans chaque groupe, par ordre de gravité croissante de la tuberculose, en cinq catégories.

Nous renonçons finalement, pour ne pas alourdir inuti-

lement ce travail, à l'exposé analytique forcément fastidieux de toutes nos observations : nous nous bornerons ici à une classification globale, quitte ultérieurement à détailler les cas les plus démonstratifs.

1° Tuberculeux pulmonaires présentant un foie normal a l'exploration

Ce groupe rassemble 44 malades.

— A) *Sept malades* étaient porteurs de lésions suffisamment discrètes pour que l'on puisse porter un bon pronostic. (Observations n° 1 à 7).

— B) *Dix malades* présentaient des lésions plus étendues, mais peu actives. (Observations n° 8 à 17).

— C) *Dix-sept malades* avaient des lésions importantes, mais stabilisées. (Observations n° 18 à 34).

— D) *Chez dix-sept autres malades* les lésions n'étaient pas stabilisées, ou étaient très étendues. (Observations n° 35 à 41).

— E) *Trois malades enfin*, étaient atteints de formes très graves par leur étendue et leur activité. (Observations n° 42, 43, 44).

2° Tuberculeux pulmonaires présentant un foie suspect a l'exploration

Ce groupe rassemble vingt-neuf malades.

— A) *Deux malades seulement* présentaient des lésions suffisamment discrètes pour que l'on puisse, à priori, porter un bon pronostic. (Observations n° 45, 46).

— B) *Trois malades* étaient porteurs de lésions plus étendues, mais peu actives. (Observations n° 47, 48, 49).

— C) *Dix malades, par contre*, avaient des lésions importantes, mais stabilisées. (Observations n° 50 à 59).

— D) *Dix malades également* étaient atteints de lésions actives ou très étendues. (Observations n° 60 à 69).

— E) *Quatre malades enfin*, étaient très gravement atteints. (Observations n° 70 à 73).

3° Tuberculeux pulmonaires présentant un foie pathologique a l'observation

Ce groupe rassemble vingt-sept malades.

— A) *Un seul* était porteur, du point de vue pulmonaire, de lésions discrètes, mais c'était un cas tout à fait particulier de bacillose, présentant une remarquable tendance à la diffusion extra-pulmonaire. (Observation n° 74, voir p. 79).

— B) *Cinq malades* étaient atteints de formes assez étendues, mais peu actives. (Observations n° 75 à 79).

— C) *Dix malades* au contraire, présentaient des lésions étendues, quoique stabilisées. (Observations n° 80 à 89).

— D) *Chez huit autres malades* on observait des lésions pulmonaires très importantes, ou très actives. (Observations n° 90 à 97).

— E) *Trois malades, enfin,* présentaient des formes extrêmement graves par leur étendue et leur activité. (Observations, n° 98, 99, 100).

CHAPITRE II

Etude Synthétique

Il est temps maintenant, après l'exposé forcément fastidieux, bien qu'aussi condensé que possible des éléments de notre travail, de rassembler les renseignements ainsi glanés au lit du malade et en laboratoire, de les confronter et, en les interprétant avec toute la circonspection désirable, d'essayer de nous faire une opinion personnelle sur la fréquence de l'insuffisance hépatique des tuberculeux pulmonaires, et sur la nature des inter-relations hépatopulmonaires.

A) La fréquence de l'insuffisance hépatique chez les tuberculeux pulmonaires :

1. — *Latence clinique :*

Notre étude confirme pleinement cette notion généralement admise : l'atteinte anatomique du foie ne s'extériorise pas avec netteté sur le plan clinique, si du moins l'on ne s'attache à rechercher que des signes objectifs indiscuta-

bles. Nous avons pris soin de mesurer la dimension de l'aire de matité hépatique sur la ligne mamelonnaire. Mais, à vrai dire, nous n'avons pas tellement tenu compte des chiffres absolus, que de leur valeur relativement à la taille des malades. C'est dire que nombre foies de 12 cms. n'ont pas été homologués en tant que « gros foies », quand ils étaient mesurés chez des sujets grands et qu'ils ne débordaient nullement le rebord costal. La mensuration nous a surtout été précieuse par son caractère objectif, pour reconnaître, en particulier, les foies ptosés. Enfin, lorsque l'hépatomégalie était nette, nous n'avons pas manqué, en examinant le cœur, de rechercher la possibilité d'une insuffisance cardiaque pouvant expliquer, par un motif purement mécanique, la turgescence du foie. Il faut dire, d'ailleurs, que ce facteur n'intervenait chez aucun de nos malades, même porteurs de lésions pulmonaires scléreuses anciennes. Nous pensons que le genre de vie extrêmement sédentaire qu'ils menaient, explique, en grande partie, cette bonne tolérance de leur cœur droit.

Dans ces conditions, sur nos cent malades, cinq seulement présentaient une hépatomégalie homologuable, l'aire de matité s'étendant sur une hauteur de 13 à 14 centimètres.

Toute la région hépatique chez eux, sans être spontanément douloureuse, était sensible à la palpation, de façon diffuse. Trois de ces malades sont classés, du point de vue biologique, dans la catégorie des « foies pathologiques » (observations n° 88, 89, 91) ; deux d'entre eux sont alcooliques. Les deux autres sont, biologiquement, « suspects ». (Observations n° 47 et 63). Du point de vue pulmonaire, quatre présentent des lésions graves et assez évolutives ; chez le cinquième, la tuberculose pulmonaire n'est pas active.

2. — *Fréquence de l'altération du « thymol-test »*

Sur nos cent malades, 44 seulement ont présenté un fonctionnement hépatique strictement normal à notre exploration. Si nous voulons généraliser, tout en tenant compte

de la marge d'erreurs de 10 % que nous impose notre statistique restreinte, nous voyons donc que 56 à 76 pour cent des tuberculeux auraient un thymol-test anormal.

Dans notre statistique, même en interprétant la réaction dans son sens le plus restrictif, et en ne tenant compte que des taux de floculation très franchement anormaux, le nombre des résultats pathologiques reste encore important, s'élevant à 27.

Il est certain qu'au cours de nulle autre maladie non hépatique nous n'avons observé une telle proportion de réactions anormales. Les deux cents malades divers chez lesquels nous avons par ailleurs pratiqué le thymol-test ne nous ont donné que 32 résultats pathologiques. Enfin, aucune pneumopathie, aiguë ou chronique, ne s'est accompagnée d'une altération notable de la réaction : cela semble bien mettre en évidence l'importance du bacille de Koch dans le déterminisme du trouble observé.

Nos observations mettent donc en évidence la fréquence de la perturbation du thymol-test chez les tuberculeux.

3. — *Critique de ces résultats.*

Cette fréquence même rend nos chiffres suspects, car la réaction de Mac Lagan passe ordinairement pour peu sensible. Elle explore simplement un certain état humoral lié à des perturbations lipido-protidiques dans la composition du sérum sanguin : or, le bacille de Koch peut fort bien peut-être par son action biochimique propre, réaliser à lui seul ces perturbations, sans que le foie ait à intervenir.

De fait, lorsque nous dosons chez nos malades le taux des protéines par la méthode de Van Slyke, nous trouvons généralement des chiffres supérieurs à la normale : 58 dépassant ainsi le taux limite de 75 grammes pour mille.

Mais il s'en faut qu'il y ait toujours concordance chez les divers malades entre l'hyper-protéinémie et l'altération du thymol-test. Sur nos 44 malades normaux à l'exploration, 20 présentaient une réaction de Van Slyke élevée ; inver-

sement, sur 66 thymol-test anormaux, le taux des protéines restait 18 fois normal et il était deux fois abaissé.

On ne saurait donc ramener chez nos malades l'altération de la réaction de Mac Lagan à la simple augmentation du taux des protéines.

La lecture d'une publication de KUNKEL (1) nous permit de suivre de plus près l'analyse des perturbations du métabolisme des protéines chez les tuberculeux, en nous fournissant le moyen d'étudier par une méthode toute simple, le taux de leurs gamma-globulines. L'analyse électrophorétique a montré, en effet, à cet auteur, qu'à une dilution convenable, certains sels de métaux lourds provoquaient la floculation élective de la fraction gamma des globulines sériques. Nous avons utilisé le sulfate de zinc à 0,024 pour mille en solution tamponnée par le véronal (280 milligrammes) et le véronal sodique (210 milligrammes). Nous avons pratiqué la réaction comme celle de Mac Lagan, et lu les résultats à l'électrophotomètre de la même manière : les chiffres de floculation obtenus sont nettement plus élevés, si bien que nous n'avons admis comme nettement anormaux que les taux supérieurs à 200.

Dans ces conditions, nous constatons que sur nos cent malades, 61 ont un taux de gamma-globulines supérieur à la normale. Mais, ici non plus, il n'est pas possible d'établir un parallèle avec le thymol-test : les deux réactions discordent trente-cinq fois. En particulier, sur quarante-quatre malades dont le Mac Lagan est normal, vingt présentent un taux excessif de gamma globulines.

Ainsi, les perturbations du métabolisme des protéines que pourrait expliquer l'activité protéolytique du bacille de Koch ne peuvent motiver, à elles seules, la perturbation du thymol-test chez les tuberculeux. Même si la réaction n'est pas aussi fidèlement spécifique que nous le croyons, elle n'en dépend pas moins largement d'une déficience du fonctionnement hépatique.

---

(1) KUNKEL : « Estimation of alterations of serum gamma globulin by a turbidimetric Technique ». Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. 1947, 66, 217.

4. — *Fréquence de l'insuffisance hépatique « biologique ».*

La perturbation du thymol-test mérite, en effet, d'être homologuée en tant que signe humoral de défaillance hépatique : la fréquence des résultats anormaux n'apparaît paradoxale qu'à ceux qui ignorent la quasi constance des lésions anatomiques du foie chez les tuberculeux.

Nous n'avons eu l'occasion de pratiquer, au cours de notre étude, que quatre vérifications nécropsiques.

Dans deux cas, le foie était « sérologiquement intact » :

Dans le premier (observation n° 6), il s'agissait d'un cultivateur de vingt-neuf ans, présentant une caverne sous-claviculaire gauche de découverte récente, un état général assez bon malgré une évolution subfébrile et une expectoration bacillifère. Le foie était normal à l'examen clinique, le Mac Lagan à trente. Après échec de la collapsothérapie, le malade devait décéder accidentellement au cours d'une intervention chirurgicale. A la vérification, le foie était anatomiquement et histologiquement intact.

Le deuxième cas (observation n° 44), concerne une forme particulièrement grave, respectant paradoxalement le foie. C'était un homme de quarante-cinq ans, hospitalisé en octobre 1948 dans le service Roques, pour laryngite. En fait, il était porteur de lésions bilatérales diffuses, très bacillifères, avec un très mauvais état général et une fièvre de 38-39°. Le tout semblait évoluer de façon subaiguë depuis cinq mois. Le foie mesurait 11 centimètres, le Mac Lagan était à 49. Le malade mourut au bout d'un mois. Le foie était macroscopiquement normal. Du point de vue histologique, il existait seulement, autour des vaisseaux de l'espace porte, une infiltration de cellules rondes : simple aspect inflammatoire discret, sans lésions nettes du parenchyme ni de la trame.

Deux fois au contraire, le thymol-test nous avait fait prévoir des lésions dont l'importance fut confirmée à l'autopsie :

Le premier malade (observation n° 73), était un jeune homme de vingt-quatre ans, venu mourir dans le service d'une tuberculose découverte six mois auparavant. Le foie débordait un peu le rebord costal, il mesurait 12 centimètres. Le Mac Lagan était anormal : 72, chiffre que nous considérons comme simplement suspect. Cependant, à la vérification, le foie était un peu gros, et présentait des zones étendues de nécrose parenchymateuse, cernées de cellules épithélioïdes.

Dans le deuxième cas (observation n° 99), les lésions étaient encore plus importantes. Il s'agissait d'une tuberculose largement excavée du poumon gauche ayant amené en un an le malade (un homme de soixante-trois ans) au dernier stade de la cachexie. Bien que le foie fut de taille normale (11 centimètres), le Mac Lagan était pathologique : 114. Ces notions furent confirmées par la vérification : l'examen montrant une glante hépatique normale dans son volume, mais histologiquement atteinte de dégénérescence graisseuse étendue des cellules nobles, de sclérose péri-portale, d'infiltrations péri-vasculaires de cellules épithélioïdes, sans cependant qu'il soit possible de mettre en évidence des lésions « spécifiques » caractérisées.

A vrai dire, la réaction au thymol peut être discutée. On lui reproche, en général, d'être peu sensible ; chez les tuberculeux le serait-elle trop, et perdrait-elle de sa spécificité ? Il est certain que nous ignorons encore les rapports intimes qui lient l'état humoral révélé par la floculation du sérum sous l'effet du thymol et le dysfonctionnement du parenchyme hépatique.

En réalité, cette méthode d'exploration du foie des tuberculeux ne prend une certaine valeur que lorsqu'on la confronte avec les autres.

Nous connaissons en effet, maintenant, trois procédés absolument différents, qui permettent de révéler chez les

tuberculeux une insuffisance hépatique cliniquement latente : la galactosurie provoquée, le « brom-sulfaleïn-test » et le « thymol-test ». Ces trois procédés sont isolément critiquables, mais pas sur les mêmes points : en s'accordant, ils s'étayent.

Nous pensons ainsi apporter par la concordance de nos résultats avec ceux qui ont été obtenus par les deux autres méthodes, un argument supplémentaire en faveur de la réalité de l'insuffisance hépatique des tuberculeux pulmonaires.

En interprétant de façon prudente nos chiffres, et à la lumière des divers travaux dont nous avons eu connaissance, nous avons la conviction que la *fréquence de cette défaillance, inapparente aux yeux du clinicien, est de l'ordre de cinquante pour cent des cas.*

B) Les inter-relations hépato-pulmonaires

1. — *Il existe un parallélisme entre le degré de gravité générale de la bacillose et l'insuffisance hépatique.*

Il est certain que l'atteinte hépatique s'observe surtout dans les formes graves de la bacillose. Sur nos cent malades, dix présentaient des formes très graves par l'étendue et l'activité des lésions pulmonaires : sept d'entre eux avaient un fonctionnement hépatique perturbé. A l'opposé, chez dix autres malades, devant des lésions récentes, discrètes, traitées immédiatement, il était permis de porter un pronostic favorable : or, le foie était normal dans sept cas également.

Ces chiffres indiquent une tendance ; ils montrent aussi qu'elle n'a rien d'absolu, puisque trois malades, dont l'état était désespéré, gardaient un foie normal à l'exploration. L'un d'entre eux est mort, et nous avons pu vérifier anatomiquement l'intégrité à peu près complète et son parenchyme hépatique (observation n° 44).

Il serait donc excessif de voir dans le foie « le miroir fidèle » de l'évolution de la tuberculose, et de vouloir essayer d'établir un « hépato-pronostic » de cette maladie.

D'ailleurs, constater un parallélisme général entre la gravité de la bacillose et la défaillance hépatique, ne permet en rien de préjuger du facteur déterminant de cette gravité. S'il existe entre le poumon et le foie échange de « mauvais procédés », est-il possible de connaître le principal responsable, ou de préciser tout au moins un peu plus le mécanisme des inter-relations du couple pathologique ainsi mis en évidence ?

En un mot, l'insuffisance hépatique apparaît-elle, à titre d'épiphénomène, parce que la tuberculose est grave ? Ou bien la tuberculose est-elle grave justement parce qu'il existe une défaillance du foie ?

Cette question nous a paru importante, non seulement d'un point de vue doctrinal, mais surtout par ses conséquences pratiques.

Devons-nous, en effet, dans notre lutte contre la maladie, persister à centrer notre effort avant tout sur les lésions pulmonaires, dont les troubles hépatiques seraient étroitement dépendants ? Ou bien, faudra-t-il accorder à cette insuffisance hépatique latente une suffisante autonomie pour mériter une attention particulière ?

2. — *L'influence des lésions pulmonaires sur le fonctionnement hépatique, apparaît clairement.*

Il est logique d'admettre que ce sont les manifestations pulmonaires, lésions centrales de toute tuberculose, qui règlent par leur évolution l'état de tout l'organisme et du foie en particulier. Le parenchyme hépatique interviendrait en tant que deuxième grand centre de défense, toutes les fois que l'effort de colmatage pulmonaire serait débordé par la poussée bacillaire, dans des circonstances que nous essaierons de préciser.

a) *L'évolution des lésions pulmonaires conditionne celle des troubles hépatiques.*

Cette conception semble trouver sa confirmation dans les faits :

Certains malades, présentant à l'origine un fonctionnement hépatique satisfaisant, sont atteints, du point de vue pulmonaire, d'une poussée évolutive : leurs réactions hépatiques s'altèrent aussitôt.

Tel est le cas de ce jeune homme de dix-huit ans (observation n° 13), qui présentait à notre premier examen des lésions discrètes et peu actives, avec un foie normal, et qui, six mois après, à l'occasion d'un réveil de la tuberculose pulmonaire, donne des chiffres anormaux à l'exploration hépatique. De même, M. G... (Norbert) (observation n° 41), dont l'examen du foie avait été normal à deux reprises, en novembre 1948, malgré des lésions assez étendues et actives, difficilement maitrisées par la streptomycine. Hospitalisé à nouveau à cause d'une poussée pulmonaire assez alarmante, il présente, en mai 1949, un foie très pathologique.

Un troisième malade, M. F... (Gonzalès), trente-deux ans (observation n° 66), avait, à l'origine, un foie suspect et des lésions pulmonaires importantes et assez actives, au-dessus des ressources de la collapsothérapie. Six mois après, à l'aggravation des lésions pulmonaires, correspondait une altération franche du fonctionnement hépatique.

Enfin, M. B... (Antonin), trente-six ans, éthylique, (observation n° 71), qui présentait lui aussi, en novembre 1948, un fonctionnement hépatique suspect, avec des lésions diffuses de type granulique, et qui avait été temporairement amélioré par la streptomycine, voyait en février 1949, après six mois d'évolution des lésions pulmonaires, son fonctionnement hépatique fortement altéré.

Inversement, et cela est particulièrement démonstratif, *certains malades, dont le fonctionnement hépatique était à l'origine perturbé, pour des lésions pulmonaires actives, pré-*

sentent des réactions normales à l'exploration, après traitement efficace de leur tuberculose pulmonaire.

Voici, par exemple, M. L... (Ignace), vingt-huit ans (observation n° 18), hospitalisé en juin 1949, avec une grosse caverne du sommet gauche et essaimage micro-nodulaire important de la base gauche et de la partie moyenne du poumon droit, fièvre oscillant autour de 39°5, expectoration très bacillifère. Son fonctionnement hépatique est très perturbé. Un pneumothorax gauche réussit heureusement à décoller le sommet, et est entretenu normalement, permettant la rétraction de la caverne. Par ailleurs, la streptomycine réalise le nettoyage quasi parfait des lésions d'essaimage. Si bien que trois mois plus tard, en août, c'est un nouveau malade que nous examinons, du point de vue pulmonaire et du point de vue général. Du point de vue hépatique également : il présente, en effet, des réactions strictement normales.

Encore plus rapide, quoique moins spectaculaire est le rétablissement effectué par ce jeune homme de vingt ans (observation n° 79), qui présentait une infiltration sous-claviculaire gauche, avec expectoration positive et sédimentation très accélérée. Quoique de découverte récente, sa tuberculose semblait devoir être évolutive, et la découverte d'une insuffisance nette du fonctionnement hépatique venait souligner cette impression. Cependant, un pneumothorax efficace et une cure de 20 grammes de streptomycine suffisent pour renverser la situation. Un mois après, le malade a repris 4 kilos, sa sédimentation est à peu près normale, les lésions pulmonaires sont inactives : l'exploration hépatique donne des résultats normaux.

Une autre de nos observations (n° 85) concerne une jeune femme de trente ans, présentant des lésions étendues et anciennes que des cures successives de streptomycine étaient parvenues à localiser aux deux lobes supérieurs, où se voyaient, lors de notre premier examen, en décembre 1948, d'importantes géodes. L'évolution était subaiguë, l'expecto-

ration très bacillifère. Le fonctionnement hépatique était mauvais. L'évolution, après bien des aléas, se fit paradoxalement vers l'amélioration des lésions pulmonaires. Au mois de juin, les cavernes semblaient se rétracter par fibrose, l'état général était meilleur : le fonctionnement du foie était devenu normal.

Une dernière malade (observation n° 88) présente un cas un peu analogue : une tuberculose très ancienne du poumon droit, avec caverne résiduelle sous un pneumothorax largement bridé ; et un essaimage micronodulaire diffus du poumon gauche ; foie pathologique. Sections de brides successives et heureuses, streptomycine efficace. Quatre mois après : excellent collapsus à droite, nettoyage à gauche : foie normal à l'exploration.

Ces quelques observations paraissent démonstratives : elles sont superposables à celles d'Aubertin, qui obtenait des résultats comparables par la simple collapsothérapie pulmonaire. L'utilisation de la streptomycine nous a permis de récupérer des malades qui auraient autrefois été perdus, mais elle vient, il faut l'avouer, fausser un peu nos résultats, car elle agit en principe également sur les lésions pulmonaires et hépatiques : ainsi pourraient s'expliquer les améliorations que nous avons signalées.

En réalité, l'amélioration hépatique dépend avant tout de l'amélioration pulmonaire, que celle-ci se produise comme l'observait Aubertin, sous l'effet du pneumothorax seul, ou sous l'action combinée des moyens dont nous disposons maintenant. La preuve en est que *nous n'avons jamais observé d'amélioration du fonctionnement hépatique chez les malades traités par la streptomycine, aussi prolongées qu'aient pu être les cures, si les lésions pulmonaires ne réagissaient pas au traitement.* Ce fait est illustré par nos observations n°s 78-83-87-89 et 100, concernant des malades dont les lésions pulmonaires étaient généralement très étendues, et rebelles au traitement. Nos explorations répétées ont toujours trouvé un foie pathologique.

Il nous semble donc clair que c'est le poumon qui reste

le centre de l'évolution de la tuberculose, et que c'est de la gravité des lésions pulmonaires que dépend l'atteinte hépatique.

Mais les facteurs de la gravité de la bacillose pulmonaire sont multiples, et il nous a paru intéressant d'essayer de préciser ceux qui étaient le plus susceptible d'altérer le foie.

b) *Les facteurs pulmonaires de l'insuffisance hépatique des tuberculeux :*

La gravité d'une tuberculose pulmonaire peut dépendre de l'étendue des lésions anatomiques, ou de leur ancienneté ou encore de leur activité. Autant de facteurs qui s'intriquent. Si bien que nos malades présentaient bien souvent des lésions mixtes : assez étendues, assez actives, et assez anciennes. Mais, cependant, il est des cas où l'un de ces caractères s'individualise suffisamment pour s'imposer, et apparaître avec assez de pureté pour être valablement isolé.

L'étendue anatomique des lésions pulmonaires, à elle seule, créant un état d'asphyxie chronique, perturbant les fonctions lipodirétiques du poumon, entrainant l'hyposystolie avec encombrement hépatique, a bien des raisons à priori de retentir sur le foie.

En fait, dix-neuf de nos malades étaient porteurs de lésions pulmonaires très étendues, le plus souvent largement bilatéralisées, mais stabilisées et dont la découverte datait de moins de deux ans. Sur ces dix-neuf observations, le fonctionnement hépatique était douze fois normal (observations n°s 19-20-26-28-31-32-36-37-39-40-42-43), quatre fois suspect (n°s 50-56-71-73), et trois fois seulement pathologique (n°s 81-82-95).

Il semble donc bien que, comme le pensaient Steidl et Heise, *l'étendue anatomique des lésions pulmonaires ne soit pas un facteur très important dans le déterminisme de l'insuffisance hépatique.*

L'ancienneté, par ailleurs, des manifestations pulmonai-

res et de « l'imprégnation tuberculeuse » qu'elle suppose peut expliquer, à la longue, l'atteinte hépatique : l'agression toxi infectieuse continue de ce parenchyme surmené doit finir par le déborder.

Cinq de nos malades étaient porteurs de lésions tuberculeuses stabilisées découvertes depuis moins de deux ans : ils avaient tous un fonctionnement hépatique normal.

Trente et un étaient des tuberculeux anciens, soignés depuis plus de deux ans, mais non évolutifs : treize restaient indemnes au point de vue hépatique (n°s 11-12-14-15-21-22-24-27-29-30-33-38-41), mais douze étaient suspects (n°s 46-48-52-54-55-57-58-59-67-70-72) et sept étaient pathologiques (n°s 83-86-88-92-93-94-96).

C'est dire que la *chronicité des lésions*, sans être peut être un facteur absolument décisif comme l'affirment Kruger et Gerber, ou Livereto et ses collaborateurs, *joue tout de même un rôle important dans la défaillance hépatique.*

L'activité enfin des lésions tuberculeuses témoigne de la virulence du bacille de Koch ou niveau du foyer pulmonaire. De là, il peut atteindre le foie par diffusion hématogène (l'atteinte hépatique pourrait s'intégrer dans les signes de diffusion au même titre que l'atteinte rénale), ou par voie digestive, ou encore le léser indirectement par ses toxines et les déchets qu'accumule son action nécrosante.

Sept de nos observations concernent des malades porteurs de lésions inactives (lésions discrètes, récentes, bacilloscopies négatives, température normale, vitesse de sédimentation normale) : six étaient normaux du point de vue hépatique (n°s 1-2-3-4-5-7) ; un seul était suspect (n° 45).

Cinq malades présentaient au contraire, pour des lésions récentes et peu étendues, une tuberculose très active, avec forte fièvre et expectoration très bacillifère : quatre avaient un foie anormal, (n°s 53-64-90-91) un seul normal (n° 10).

Sur les douze tuberculeux, enfin, dont les lésions, très actives, étaient largement étendues, un seul (n° 44) gardait un fonctionnement hépatique normal, quatre étaient suspects

(n°s 65-66-68-69), sept étaient franchement pathologiques (n°s 75-85-89-97-98-99-100).

Si bien qu'à notre avis, *le facteur le plus important dans le déterminisme de l'atteinte hépatique réside dans l'activité des lésions pulmonaires.*

C'est en ce sens que la découverte d'une insuffisance hépatique comporte chez les tuberculeux un mauvais pronostic, car elle signe bien souvent une bacillose active. Chez nos 44 sujets normaux du point de vue hépatique, on trouve 9 fois une vitesse de sédimentation normale ; on n'en trouve pas une seule chez nos 27 malades atteints d'insuffisance hépatique.

3. — *Est-il possible de mettre en évidence l'influence néfaste de l'insuffisance hépatique sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire ?*

a) *Elle est logique à priori :*

Il est naturel de penser que cette insuffisance hépatique, si fréquente bien que latente, n'est pas sans retentir à son tour sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire. Et, si nous nous sommes efforcés de révéler cette défaillance biologique du foie, ce n'est pas, bien entendu, dans un but purement spéculatif. Nous pensons, en effet que cette perturbation humorale dévoilée par nos réactions, si elle n'était pas capable de désorganiser suffisamment l'harmonie tissulaire pour provoquer des symptômes cliniques nets, n'en reflétait pas moins une viciation fonctionnelle grave, dont tout l'organisme devait souffrir.

Le malade, affaibli de la sorte, devait devenir une proie facile pour le bacille.

Ainsi se trouvait souligné dans une antithèse classique, le rôle du terrain : « On ne fait pas pousser du blé sur du roc ». Ainsi devait se trouver confirmée la notion l' « anergie hépatique ».

La réalité, dans nos quelques observations, n'a pas répondu à notre attente.

b) *En fait, la défaillance hépatique peut ne s'accompagner d'aucun retentissement pulmonaire.*

Il ne nous a malheureusement jamais été possible de mettre en évidence l'existence d'une poussée d'insuffisance hépatique précédant la poussée évolutive de la bacillose.

Au contraire, quatre de nos malades présentaient des réactions hépatiques très perturbées, et pourtant une tuberculose pulmonaire remarquablement peu active, et peu évolutive.

Observation n° 75. — N... T..., travailleur indochinois, présentant une tuberculose du poumon gauche reconnue en 1945, traitée par pneumothorax, compliquée d'abcès froid pleural. En février 1948 : fibrothorax rétractant le côté gauche, malade apyrétique, sédimentation 15 % ; bacilloscopie négative, bon état général. Foie 11 centimètres Mac Lagan très altéré : 228.

Observation n° 76. — S... (Solange), 40 ans. Tuberculose reconnue en août 1948, traitée par pneumothorax avec section de bride et streptomycine... En novembre 1948, bon état général, lésions bien collabées et inactives, sédimentation 17 %. Cependant : Mac Lagan 196. En novembre 1949 : l'évolution favorable se poursuit.

Observation n° 77. — S... (Irène), 19 ans. Tuberculose reconnue depuis deux mois, bien stabilisée par un pneumothorax gauche (réaction liquidienne) et par une cure de streptomycine. Cependant : Mac Lagan 109.

Observation n° 78. — B... (Maria), 28 ans : observation superposable, mais moins bonne stabilisation (subfébrile, sédimentation : 15/30) malgré un excellent état général. Mac Lagan 112.

Un autre malade a présenté une poussée passagère d'insuffisance hépatique, avec ictère, sans que les lésions fibreuses bilatérales dont il était porteur au niveau du poumon, se trouvent influencées (observation n° 59).

Une fois enfin (observation n° 64), nous avons assisté au développement croissant du déficit hépatique, alors que les lésions pulmonaires et la tuberculose, en général, regressaient de façon spectaculaire. Après six mois de recul, cette stabilisation persistait.

Ces six observations mettent en lumière une dissociation hépato-pulmonaire. Et si l'on se souvient que Leuret et Aubertin, sur leurs 103 malades, ont observé 11 fois une défaillance temporaire du foie sans relation avec l'évolution des lésions pulmonaires, force nous sera d'admettre que l'influence néfaste de la défaillance hépatique, pour vraisemblable qu'elle soit, ne s'inscrit pas avec évidence dans les faits.

c) *L'anergie hépatique existe-t-elle ?*

S'il est difficile de révéler, chez nos malades, l'importance que peut revêtir le foie dans l'affaiblissement de la résistance de l'organisme au bacille, du moins pouvons-nous nous faire une idée de leur état allergique, et chercher ainsi à mettre en évidence cette « anergie hépatique », qui avait été l'objet d'une controverse, en 1922, entre Fiessinger et Brodin et Daniello.

Or, il se trouve qu'une seule de nos malades présentait une cuti réaction négative (observation n° 97) ; elle avait un fonctionnement hépatique perturbé, mais elle se trouvait au dernier stade de la cachexie.

Il s'agissait d'une femme de 42 ans atteinte de granulie généralisée, présentant une fièvre oscillante, avec un très mauvais état général. La cuti-réaction était négative. Le Mac Lagan à 120.

On se souvient que pour Daniello cet état cachectique et non la défaillance hépatique expliquait la perte de l'allergie cutanée à la tuberculine.

De fait, aucun autre de nos malades atteint d'insuffisance hépatique n'avait de cuti réaction négative. Nous sommes tentés de penser dès lors que l'anergie cutanée,

que soulignait Fiessinger, des cirrhotiques, des cardiaques décompensés, et aussi celle des cobayes intoxiqués par l'huile phosphorée, est beaucoup plus le reflet de la misère physiologique générale que de la déchéance du seul parenchyme hépatique.

Pourquoi ne pas pousser plus loin l'analyse ? L'auteur Roumain affirmait que, par ailleurs, la négativité des cuti réactions lors des hépatites ictérigènes était le fait d'un *manque de réceptivité de la peau*, altérée par l'imprégnation pigmentaire, et non de l'hépatite. Il le démontrait par la positivité des réactions sous cutanées.

Les doutes qui se font jour à notre époque sur la valeur des « anergies » observées lors des fièvres éruptives, nous autorisent à penser qu'ici aussi il pourrait avoir raison.

Il est un moyen simple de se faire une opinion : c'est de pratiquer des cuti réactions lors d'ictères sans hépatite, par rétention. Point n'est besoin ici de réunir un grand nombre de cas : il suffit que l'intégrité hépatique soit vérifiée par les épreuves biologiques, que la rétention soit confirmée par l'intervention, et que l'état général du malade soit suffisant pour permettre d'éliminer le facteur « cachexie ».

Une seule observation d'un malade ainsi purement « ictérique » (nullement hépatique, ni cachectique) pourrait suffire pour décider si l'anergie est ou non le fait du seul ictère. Mais, est-on jamais sûr de l'intégrité du foie dans la cholostase ? Et comment évaluer le degré de la cachexie ?

Quoiqu'il en soit, sur les cinq ictères par rétention que nous avons examinés et dont les réactions biologiques étaient normales du point de vue hépatique, nous avons observés trois fois une négativité complète des réactions cutanées et intra-dermiques : il s'agissait d'ictères foncés et chroniques. une autre fois, les réactions étaient faiblement positives : il s'agissait d'un ictère en voie de régression après drainage chirurgical. Une fois, enfin, la cuti et l'intradermo réaction au millième étaient légèrement positives au bras, et totale-

ment négatives au cou : or, la jaunisse était nettement plus foncée dans la région cervicale qu'au bras.

Dans ces conditions, il nous semble net que l'intensité de la réaction tuberculinique est inversement proportionnelle à celle de l'ictère, et que par conséquent, « *l'anergie* » *des ictériques est une fausse anergie*, par altération de l'effecteur cutané, dans laquelle le foie peut parfaitement ne pas intervenir.

4. — *Les « hépatites allergiques »*

La pratique systématique de la cuti réaction chez nos malades devait nous réserver une surprise : en effet, dans certains cas de déficit hépatique flagrant, les réactions tuberculiniques, bien loin dêtre négatives, étaient au contraire explosives. Dans deux cas, cette atteinte hépatique nous a paru suffisamment isolée, en dehors de toute poussée congestive pulmonaire, pour que l'on puisse hasarder le terme d' « hépatite allergique ».

Dans le premier cas (observation n° 59), il s'agissait d'un homme de 52 ans, porteur de vieilles lésions pulmonaires fibreuses à peu près stabilisées, bien que la bacilloscopie soit positive. A noter un passé éthylique. A notre premier examen : cuti réaction normalement positive, réaction Mac Lagan suspecte : 70.

Deux mois après, le malade se plaint de douleurs sourdes de l'hypocondre droit, de troubles digestifs, en même temps qu'apparaît un subictère conjonctival objectivé par la découverte des pigments et sels biliaires dans les urines. A l'examen : hépatomégalie douloureuse. Par ailleurs : asthénie marquée, mais pas de fièvre, pas de modification pulmonaire. A ce moment, la réaction de Mac Lagan est nettement pathologique (140), et la cuti réaction est phlycténulaire.

Un mois plus tard, la poussée hépatique a rétrocédé : le subictère, l'hépatomégalie, les douleurs ont disparu, le

Mac Lagan est encore à 105, ce qui se voit souvent après les hépatites, la cuti réaction est redevenue normale.

En somme, il semble bien qu'il y ait eu chez ce tuberculeux ancien une flambée allergique réveillée par la réaction congestive du foie à une migration bacillaire.

Dans la deuxième observation (n° 74), la tendance à la diffusion extra pulmonaire des bacilles était connue depuis longtemps. Il s'agit d'un homme de 43 ans qui, avec des lésions apicales discrètes, présente des adénopathies diffuses, dont la nature bacillaire fut établie par biopsie. Dans son passé : une poussée rhumatismale aiguë dans l'enfance ; une poussée d'iritis il y a dix ans. Actuellement, en dehors des adénopathies, une hépatomégalie nette, quoique peu douloureuse, et une cuti réaction phlycténulaire. Le Mac Lagan est très altéré.

Le tout fut remarquablement amélioré par la streptomycine.

Donc, ici aussi l'on peut penser que la petite « explosion » inflammatoire dermique qui se fait autour de la tuberculine n'est que le reflet de celle qui se produit au niveau du parenchyme hépatique et au niveau des ganglions, en réaction aux « embols » bacillaires.

Steidl et Heise ont noté des faits analogues, qui doivent être rares dans la tuberculose dite tertiaire, mais qui sont sans doute fréquents à titre de manifestations secondaires.

A vrai dire, d'ailleurs, l'on ne voit pas pourquoi il n'existerait pas de telles hépatites. Au cours de la bacillose, les essaimages bacillaires se font naturellement le plus souvent au niveau du système pleuro pulmonaire, les réactions allergiques pouvant réaliser tous les intermédiaires entre la congestion pulmonaire pure, type Grancher et la pleurésie séro fibrineuse pure type Landouzy.

Mais en dehors de l'appareil respiratoire, tous les tissus tant soit peu vascularisés peuvent réagir avec violence sous l'aiguillon de quelques bacilles migrateurs : et cette réaction aura toujours le même caractère congestif aigü et la

même évolution généralement résolutive, qui est la marque des manifestations allergiques. Jamais ne manquera non plus le test cutané à la tuberculine, révélant l'hyperergie spécifique.

Ainsi, au niveau de la peau, l'on observera les érythèmes noueux ou polymorphe, au niveau des yeux la conjonctivite phlycténulaire, au niveau des articulations, ces polyarthrites fugaces qui ont permis d'attribuer à certaines maladies de Bouillaud un étiologie tuberculeuse. Par ailleurs, il y a déjà longtemps, Rist et Léon Kindberg ont décrit les « néphrites allergiques ». Enfin, les neurologues connaissent bien chez les bacillaires, ces encéphalites œdémateuses et ces méningites séreuses spontanément curables, si difficiles à distinguer de l'authentique méningite tuberculeuse.

Or, nous l'avons vu, le parenchyme hépatique est plus que tout autre, de par sa double vascularisation, artérielle et portale, exposé aux bacilles évadés du poumon : pourquoi lui refuser dès lors la propriété de réagir à cette atteinte ?

En réalité, cette hépatite congestive « allergique » est décrite depuis longtemps, elle est classique : elle fait partie du tableau de la typho-bacillose, et les lésions purement inflammatoires et non spécifiques qu'elle réalise sont connues des anatomistes. (Voir p. 21).

Et c'est à une réaction hépatique analogue, mais particulièrement aiguë et diffuse qu'il faut rapporter ces hépatites ictérigènes que signalait récemment Laval de Marseille, au cours de la tuberculose secondaire. (Voir p. 28).

Il nous semble donc que l'on puisse admettre, au cours de la tuberculose secondaire surtout, l'existence d'hépatites congestives aiguës ou subaiguës, plus ou moins nettement extériorisées du point de vue clinique, suivant la diffusion des phénomènes inflammatoires, mais toujours réactionnelles à quelque embolie bacillaire.

Par la suite, si les efforts d'endiguement puis de colmatage et d'enkystement de l'organisme sont vains et que la bacillose évolue vers la phase tertiaire, les réactions du foie perdront en puissance, suivant la régression même de

l'état allergique, mais elles resteront capables, comme lui, de regains de vigueur.

Ces poussées hépatiques ne constituent en somme que des escarmouches qui peuvent être sans lendemain, ou qui peuvent préluder au long combat défensif qu'aura à mener silencieusement le foie tout au long de l'évolution de la tuberculose chronique.

5. — *Conséquences pratiques.*

A l'issue de ce travail, force nous est de constater que l'insuffisance du foie chez les tuberculeux ne présente peut-être pas l'importance pratique que certains ont cru devoir lui attribuer.

a) *En effet, les moyens offensifs dont nous disposons vis-à-vis du bacille de Koch* sont actuellement d'une telle puissance que les méthodes que nous pouvons utiliser pour aider le foie dans sa lutte apparaissent véritablement dérisoires.

Cependant, il n'est pas inutile de tenir compte du degré de défaillance hépatique dans la discussion d'une décision opératoire : une insuffisance modérée sans constituer une contr'indication impose quelques précautions dans la préparation du malade et dans l'anesthésie.

De même l'atteinte du foie peut expliquer les échecs si fréquents de la chrysothérapie dans la tuberculose pulmonaire.

Quant à la streptomycine, ses indications n'ont pas à tenir compte de l'état hépatique : ici aussi, le facteur pulmonaire prime, quelles que soient nos idées sur les ictères en cours de streptomycinothérapie.

En somme, il faut avant tout s'attaquer au bacille dans son repaire principal pulmonaire, la guérison des lésions hépatiques devant survenir en quelques sortes de surcroit.

b) *Néanmoins, nous devons nous efforcer, dans la mesure de nos moyens, d'aider le foie dans sa lutte.*

Nous devons surtout nous attacher à ne pas nuire : c'est là le principe même de la *cure diététique*. Les mauvais résultats des cures de suralimentation ou des diètes diverses montrent bien que le foie surmené des tuberculeux ne saurait davantage résister à une surcharge permanente qu'à une carence entretenue. La nécessité d'une alimentation saine et équilibrée ne fait donc pas de doutes.

Est-il possible de faire mieux ? *L'hépatothérapie* est souvent employée chez les tuberculeux, comme chez bien d'autres malades fatigués, avec des résultats variables, jamais spectaculaires d'ailleurs. Elle a tout au moins le mérite de parer à une carence possible en facteur anti-anémique, si elle n'agit nullement sur l'insuffisance hépatique en général.

Les facteurs lipocytiques nous ouvrent peut-être une voie plus intéressante, puisqu'ils protègent le foie de l'infiltration graisseuse. Nous avons utilisé la méthionine chez un de nos malades (observation n° 59), la choline chez un autre (observation n° 100), sans grand succès. Il est vrai qu'un traitement plus prolongé aurait été nécessaire, mais nous avons été retenus dans cette voie par le fait que ces substances risquent d'être également des facteurs de croissance pour le bacille de Koch.

Il nous paraît, à vrai dire, plus simple de tenir compte de ces notions en ordonnant un régime suffisamment riche en protéines : l'on sera de la sorte assuré de ne pas priver le foie de ces précieux acides aminés qui doivent contribuer à sa protection.

Conclusions

1° La fréquence chez les tuberculeux pulmonaires des lésions anatomiques du foie, et la discrétion des manifestations cliniques d'insuffisance hépatique sont depuis longtemps démontrées ;

2° Nous confirmons, pour notre part, la fréquence de l'insuffisance biologique du foie à l'exploration fonctionnelle : elle est de l'ordre de 50 % ;

3° Ce déficit hépatique est surtout le reflet de l'activité des lésions pulmonaires, et à un moindre degré de leur ancienneté ;

4° En retour, il ne nous a pas été possible de démontrer que l'insuffisance hépatique aggravait la tuberculose ; la notion d' « anergie hépatique », en particulier, nous a paru discutable ;

5° Il nous semble au contraire qu'il existe chez les tuberculeux des cas d'hépatites congestives « allergiques » ;

6° L'existence de cette défaillance hépatique justifie les règles diététiques actuellement en vigueur, explique certains échecs passés, mais ne doit pas nous distraire du but fondamental : détruire le bacille de Koch dans son repaire principal pulmonaire.

Vu : *Le Président de Thèse*,
ROQUES

Vu : *Le Doyen*,
LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 26 mai 1950
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

1. Argentina : « Disfunzione épatica e tuberculosi ». Analyse : *Zentralblatt fur die gesamte Tuberkulose jorschung,* 1930, p. 712.
2. Aubertin : « Le foie et la tuberculose ». *Thèse Bordeaux* 1921, n° 90.
3. Baffi et Melino : « La fonction hépatique dans la tuberculose de l'enfance ». *La Pediatria,* 56, 4 juin 1948.
4. Balanescu et Simion Oeriu : « La fonction hépatique et sa signification dans la tuberculose ». *Zeitschrift für Tuberkulose,* 77, mai 1937, p. 377.
5. Barat et Wagner : « Le Gerfunktions Prufungen bei Tuberkulose ». *Beitrage zur Klinik der Tuberkulose,* 71, p. 437, 1929.
6. Barbera : « La funzionalità epatica nei tuberculotici ». *Il Policlinico,* 41, n° 5, p. 1965, 1934.
7. Benda et Salmona : « Renseignements pratiques fournis par l'épreuve de la galactosurie provoquée chez les tuberculeux soumis à la chrysothérapie ». *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* n° 20, p. 945, 5 juin 1936.
8. Bouriez : « Contribution à l'exploration fonctionnelle du foie des tuberculeux pulmonaires ». *Thèse Lille,* 1938, n° 9.
9. Calmette : « L'élimination du bacille de Koch par les voies biliaires ». *Annales de l'Institut Pasteur,* 1910.
10. Carnot et Libert : « De la présence du bacille tuberculeux dans le liquide duodénal retiré par sondage ». *Soc. Méd. Hôp. Paris,* 45, p. 1101, 15 juillet 1921.

11. Chiray, Albot et Deparis : « Le dépistage des hépatites tuberculeuses par l'épreuve des concentrations galactosuriques provoquées ». *Paris Médical*, 99, n° 20, p. 423, 16 mai 1936.

12. Daniello : « Contribution à l'étude des prétendus états anergiques observés chez les hépatiques tuberculeux ». *Annales de Médecine*, 15, n° 3, p. 268, 1924.

13. Dhers : « Le rôle de l'insuffisance hépatique dans la tuberculose sénile à évolution rapide ». *Thèse Toulouse*, 1938.

14. Du Fayet de la Tour : « De l'anergie tuberculinique chez les hépatiques ». *Thèse Paris*, 1921.

15. Fiessinger et Brodin : « L'anergie hépatique dans la tuberculose ». *Annales de Médecine*, 11, n° 6, p. 474, 1922.

16. Frederiksen et Harpoth : « Recherches sur les fonctions du foie dans la tuberculose pulmonaire ». *Ugeskrift for Leager*, 44, n° 46, p. 1094, 17 novembre 1932.

17. Giaume : « Contributio alla studio delle funzioni epatiche nella tuberculosi dell'infanzia ». *Anal. Zentral f. Tuberk.*, p. 41, 1930.

18. Gilbert et Claude : 1° « Recherches expérimentales sur la tuberculose des voies biliaires ». *Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de Biologie*, 2, p. 841, 21 décembre 1895 ; 2° « Tuberculose expérimentale du foie par l'artère hépatique ». *Soc. de Biol.*, 3, p. 483, 16 mai 1896.

19. Girbal : « L'insuffisance hépatique des tuberculeux pulmonaires ». *Progrès Médical*, 3 février 1934.

20. Coglia : « Lo studio della funzionalità épatica nelle tuberculosi pulmonare ». *Anal. Zentral. f. Tuberk.*, 25, p. 189, 1926.

21. Hurst, Mayer et Lough : « Studies of the hepatic function in pulmonary tuberculosis ». *The American journal of the Medical Science*, n° 907, oct. 1947.

22. Kruger et Gerber : « Bromsulfaleïn liver function test

in pulmonary tuberculosis ». *The American Review of tuberculosis*, 46, 1942.

23. Lagane : « Le foie des tuberculeux ». *Archives générales de Médecine*, p. 139, 1910.

24. Laval : « Les troubles hépatiques chez les tuberculeux pulmonaires ». *Revue Médico-chirurgicale des maladies du foie*, 33, p. 3, 1948.

25. Leuret et Aubertin : « L'insuffisance hépatique des tuberculeux pulmonaires ». *Revue de la tuberculose*, 3, p. 477, 1922.

26. Levinson et Siegal : « The bromsulfaleïn test and blood cholesterol in pulmonary tuberculosis ». *Am. Rev. tub.*, p. 229, 1938.

27. Livierato, Phocas, Hadjiemmannouil : « Les troubles du fonctionnement hépatique chez les tuberculeux ». *Congrès International de l'insuffisance hépatique. Vichy*, 2, p. 386, 1937.

28. Luna (Ch. de) : « Etude biochimique des fonctions hépatiques dans la tuberculose pulmonaire ». *Congr. Int. ins. Hép. Vichy*, 2, p. 394, 1937.

29. Lytkin : « Zur frageuber die Funktions fahigkeit der Leber bei Lungentuberkulose ». *Anal. Zentral. f. Tuberk.*, 30, p. 712, 1929.

30. Monceaux : « Etude chimique de la bile et du foie des tuberculeux ». *Rev. Tub.*, 6, p. 305, n° 3, 1925.

31. Minet et Houcke : « Les retentissements organiques de la tuberculose pulmonaire ». *Echo Médical du Nord*, 9, n° 11, n° 305, 1938.

32. Mouisset et Bonnamour : « Du foie des tuberculeux ». *Revue de Médecine*, p. 337, 1904.

33. Olivier, Sliosberg et Desnos : « L'épreuve du galactose au cours de la tuberculose pulmonaire ». *Rev. Tub.*, 13, p. 50, p. 501, 1932.

34. Olivier et Briault : « Etude de l'insuffisance hépatique au cours de la tuberculose pulmonaire ». *Congr. Int. Ins. Hép. Vichy*, 2, p. 389, 1937.

35. Philippe : « De quelques altérations du foie chez les

tuberculeux et de l'influence de ces lésions sur l'évolution et le pronostic de l'infection ». *Rev. Int. Tub.*, 19, n° 2, p. 90, 1911.

36. Picard, Perrin et Franck : « Intérêt de la pratique systématique de la galactosurie provoquée et de l'examen radiologique intestinal chez les tuberculeux pulmonaires à lésions peu évolutives ». *Rev. Tub.*, 3, n° 8, p. 896, 1937.
38. Rabuchin : « *Beit. Klin. Tuberk.* », 74, 541, 1930.
39. Raimondi, D'Amats : « La function hepâtica en la tuberculosis pulmonar ». *La prensa Medico Argentina*, 21, n° 46, p. 2149, 1934.
40. Roque, Izzo, di Yorco, Laplace : « La insuficienca hepatica en la tuberculosis pulmonar ». *Congr. Int. Ins. Hép. Vichy*, 2, p. 383.
41. Salmon : « Considérations anatomiques, histogénétiques et étiologiques sur quelques lésions du foie des tuberculeux pulmonaires ». *Thèse Paris*, 1925.
42. Soskin : *Arch. Int. Méd.*, fév. 1943.
43. Steidl et Heise : « Studies of liver function in advanced pulmonary tuberculosis ». *Am. Int. of Med. Soc.*, 186, 1933. « Hepatic function in pulmonary tuberculosis ». *Am. Rev. of. Tub.*, 32, 1935.
44. Thiebaut et Dieryck : « L'hépatite graisseuse tuberculeuse décelée par la galactosurie provoquée ». *Rev. Tub.*, 13, p. 256, 1932.

Impr. P. Julia, 2, rue Temponières — Toulouse.